

# BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS FOR MODULATING IGE AND INHIBITING CELLULAR PROLIFERATION

Publication number: WO02072090

Publication date: 2002-09-19

Inventor: SIRCAR JAGADISH C; RICHARDS MARK L; MAJOR MICHAEL W

Applicant: AVANIR PHARMACEUTICALS (US)

Classification:

- international: A61K31/4184; A61K31/42; A61K31/422; A61K31/4439; A61K45/00; A61K45/06; A61P11/06; A61P35/00; A61P37/08; A61P43/00; C07D235/18; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D403/14; C07D413/12; A61K31/4164; A61K31/42; A61K31/422; A61K31/4427; A61K45/00; A61P11/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D235/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D413/00; (IPC1-7): A61K31/4184; A61K31/422; A61K31/4439; A61P11/06; A61P35/00; A61P37/08; C07D235/18; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D403/14; C07D413/12

- european: A61K31/4184; A61K31/422; A61K31/4439; A61K45/06; C07D235/18; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D403/14; C07D413/12

Application number: WO2002US06801 20020228

Priority number(s): US20010275260P 20010312; US20020090044 20020227

Also published as:



EP1368028 (A1)  
MXJL03000027 (A)  
EP1368028 (A0)  
CN1496257 (A)  
CA2441177 (A1)

Cited documents:

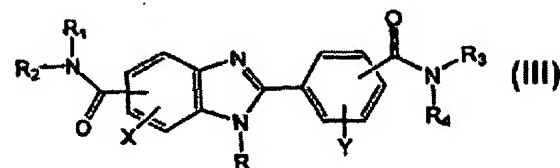
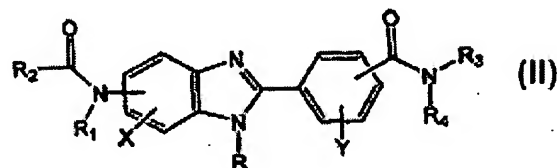
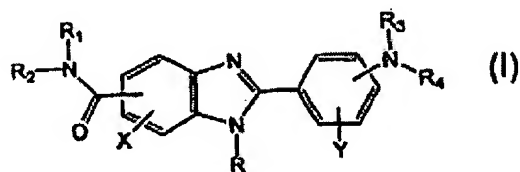


WO9961019  
WO9961020  
EP0719765  
WO0029384  
WO0026192  
more >>

Report a data error here

## Abstract of WO02072090

The present invention is directed to small molecule inhibitors of the IgE response to allergens, which are useful in the treatment of allergy and/or asthma or any diseases where IgE is pathogenic. This invention also relates to benzimidazole molecules that are cellular proliferation inhibitors and thus are useful as anticancer agents.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



发 明

本栏由国家知识产权局专利局填写

PCT 国际申请进入中国国家知识产权局的国家阶段

(国家申请号)

申请日

进入国家阶段日期

代理机构案卷号: US017PC030650

国际申请号 PCT/US02/06801

国际申请日 2002 年 2 月 28 日

优先权日 (最早的) 2001 年 3 月 12 日

国际公布号 WO 02/072090 A1

国际公布日 2002 年 9 月 19 日

国际公布语言 英文

发明名称 调控免疫球蛋白 E 及抑制细胞增殖的苯并咪唑化合物

1. 请求授予的保护类型

☒ 发明专利

☐ 实用新型

2. 对中国的申请人

(1) 姓名或名称: 阿文尼尔药品公司

地 址: 美国加利福尼亚州

(2) 姓名或名称:

地 址:

3. 对中国的发明人 (姓名)

(1) J·C·希尔卡

(2) M·L·里卡兹

(3) M·W·梅杰

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

4. 代理人

代理机构名称: 中科专利商标代理有限责任公司

代理人姓名: 王旭

11021035

代理机构地址: 北京市海淀区王庄路 1 号清华同方  
科技大厦 B 座 15 层

电 话: 82378686

5. 请求提前处理和审查\*

如果自优先权日起 30 个月的期限尚未届满, 申请人请求国家知识产权局专利局按照中国专利法实施细则第 108 条提前处理和审查本国际申请。

☐ 除上述声明, 同时还附经确认的国际申请文件副本

6. 优先权项

优先权日 在先申请国 在先申请号

(1) 2001 年 3 月 12 日 美国 60/275, 260

(2) 2002 年 2 月 27 日 美国 10/090, 044

(3)

(4)

(5)

RECEIVED WITH LETTER  
DATED 9/12/03

数据采集栏 (由专利局填写)

说明书页数:

附图页数:

核苷酸和氨基酸

序列表页数:

权项数:

实审请求标记:

涉及微生物申请:

7. 申请人希望国家知识产权局专利局在

☐ 原始提交的国际申请中文译本的基础上开始审查

☒ 下列文件基础上开始审查:

- |   |               |                          |
|---|---------------|--------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> 说明书,  | 第 1-105       | 页, 按原始提出的国际申请文件的译文       |
|   | 第             | 页, 按国际初步审查报告附件的修改部分的译文   |
|   | 第             | 页, 按条约第 28 条或第 41 条作出的修改 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 权利要求, | 第 22-34       | 项, 按原始提出的国际申请文件的译文       |
|   | 第             | 项, 按条约第 19 条的修改的译文       |
|   | 第             | 项, 按国际初步审查报告附件的修改部分的译文   |
|   | 第 1-21、 35-50 | 项, 按条约第 28 条或第 41 条作出的修改 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 附图,   | 第 1           | 页, 按原始提出的国际申请文件的译文       |
|   | 第             | 页, 按国际初步审查报告附件的修改部分的译文   |
|   | 第             | 页, 按条约第 28 条或第 41 条作出的修改 |
| <input type="checkbox"/> 核苷酸和氨基酸序列表,      | 第             | 页, 按原始提出的国际申请文件          |
|   | 第             | 页, 按国际初步审查报告附件的修改部分      |
|   | 第             | 页, 按条约第 28 条或第 41 条作出的修改 |

8. 费用

- ☒ 已缴申请费、公布印刷费  
☒ 已缴说明书及权利要求附加费  
☒ 已缴优先权要求费  
☐ 已缴审查费  
☐ 已缴宽限费  
☐ 已缴改正优先权要求请求费

缴费单编号为:

☒ 费用的减免

- ☐ 本国际申请是向作为受理局的中国国家知识产权局专利局提出的;  
☐ 本国际申请是在作为国际检索单位的中国国家知识产权局专利局检索的;  
☒ 本国际申请是在作为国际检索单位的欧洲、日本、瑞典专利局检索的;  
☐ 本国际申请是在中国国家知识产权局完成检索、审查的。

9. 请求宽限

- ☐ 提交国际申请的中文译文和/或缴纳申请费是在  
 自优先权日起 30 个月之后,但在 32 个月之前  
 按照专利法实施细则第一百零一条第二款规定已缴纳宽限费

10 生物材料

- ☐ 对本国际申请中的发明涉及的生物材料样品的保藏已在 PCT 细则第 13 条之二.4 规定的期限内以下列形式作出记载:  
☐ 在说明书(译文)第\_\_\_\_页\_\_\_\_行, 第\_\_\_\_页\_\_\_\_行, 第\_\_\_\_页\_\_\_\_行中  
☐ 在 PCT/RO/134 表中  
☐ 已作出记载的生物材料样品的保藏的  
☐ 保藏证明已附送 ☐ 保藏证明随后提交 ☐ 存活证明已附送 ☐ 存活证明随后提交

11. 不丧失新颖性宽限期声明

- ☐ 国际申请涉及的发明创造有专利法第二十四条第(一)、(二)情形, 并在提出国际申请时作出过声明

12. 复查请求

- ☐ 申请人于\_\_\_\_\_收到下列通知:  
☐ 受理局拒绝给予国际申请日, ☐ 国际局按 PCT 条约第 12 条(3)作出认定,  
☐ 受理局宣布申请被认为撤回, ☐ 受理局宣布对中国的指定被认为撤回  
☐ 根据 PCT 条约第 25 条特此向你局提出复查请求, 并且  
☐ 已请求国际局将档案中有关文件送交你局,  
☐ 已经按照专利法实施细则第一百零一条办理进入国家阶段手续。

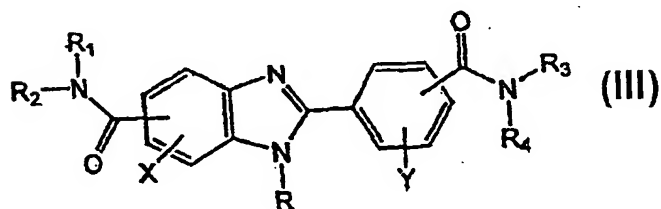
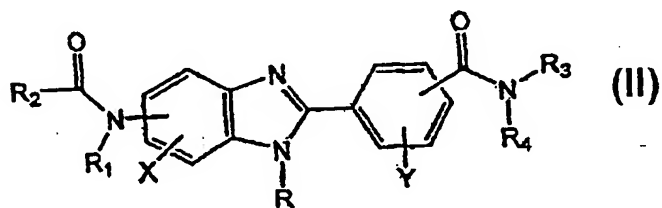
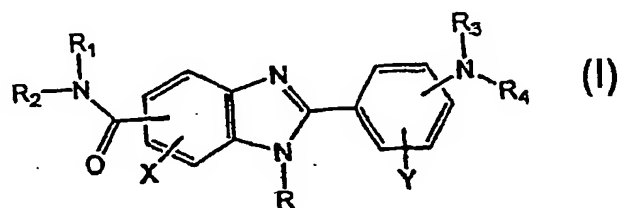


13. 提交文件清单				专利局审核栏 (本栏由专利局填写)
<b>(1) 原始申请文件译文</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> 摘要	共 2 份	每份 1 页		.....
<input type="checkbox"/> 摘要附图	共 份	每份 页		.....
<input checked="" type="checkbox"/> 权利要求书	共 2 份	每份 83 页		.....
<input checked="" type="checkbox"/> 说明书	共 2 份	每份 105 页		.....
<input checked="" type="checkbox"/> 说明书附图	共 2 份	每份 1 页		.....
<input type="checkbox"/> PCT/RO/134 表的中文译文	共 份	每份 页		.....
<input type="checkbox"/> 说明书的核苷酸和氨基酸序列表	共 份	每份 页		.....
<input type="checkbox"/> 计算机可读形式序列表	共 份	每份 张		.....
<b>(2) 国际阶段作出的修改文件的译文</b>				
<input type="checkbox"/> 根据条约第 19 条修改的权利要求	共 份	每份 页		.....
<input type="checkbox"/> 根据条约第 19 条修改时的声明	共 份	每份 页		.....
<input type="checkbox"/> 国际初步审查报告附件修改部分	共 份	每份 页		.....
<b>(3) 修改文件</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> 修改文件 (仅在申请人根据条约第 28 或第 41 条对申请文件进行修改时适用)	共 2 份	每份 14 页		.....
<b>(4) 委托书</b>				
<input type="checkbox"/> 单独委托书				.....
<input type="checkbox"/> 总委托书 (登记编号 _____)				.....
<b>(5) 实质审查请求</b>				
<input type="checkbox"/> 实质审查请求书				.....
<input type="checkbox"/> 有关参考资料				.....
<b>(6) 其他文件</b>				
<input type="checkbox"/> 申请权转让证明				.....
<input type="checkbox"/> 优先权转让证明				.....
<input type="checkbox"/> 规定的保藏单位出具的保藏证明及存活证明				
<input type="checkbox"/> 不丧失新颖性例外和不损害新颖性公开的证明				
<input type="checkbox"/> 著录项目变更申报书				
<input type="checkbox"/> 意见陈述书				
<input type="checkbox"/> 经国际局证明的原始提出的国际申请文件副本 (仅在申请人根据条约第 23 条(2)向中国国家知识产权局专利局提出加快请求时适用)				
<input type="checkbox"/> 请求提前处理和审查的声明				
<b>14. 专利代理机构签章</b>				
				2003 年 9 月 12 日
<input type="checkbox"/> 有附加页 (本表各栏填写不下时适用)				页

☐ 按照专利合作条约第 23 条 (1) 规定, 在优先权日起 30 个月届满前专利局对国际申请不作处理和审查。

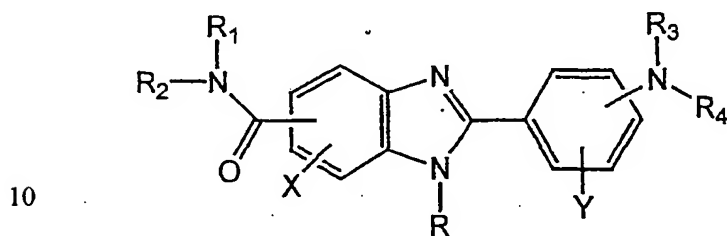
## 说明书摘要

本发明涉及对过敏原的反应的 IgE 的小分子抑制剂，其用于治疗过  
敏和/或哮喘或任一其它因 IgE 而致病的疾病。本发明还涉及作为细胞增  
殖抑制剂的苯并咪唑分子，它们可作为抗癌剂。

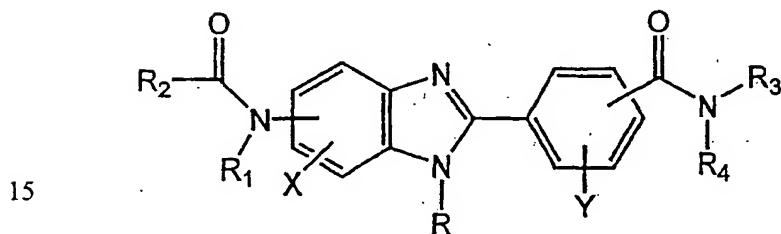


# 权利要求书

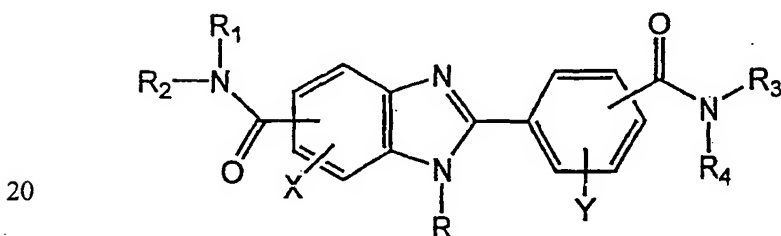
1. 一种用于治疗或预防哺乳动物与增加的 IgE 水平相关的过敏反应  
5 或抑制哺乳动物的细胞增殖的药物组合物，包括下列的一种或多种化合物：



类别 I;



类别 II; 以及



类别 III

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR'

COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR'和 CONR'R';

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

其中 R' 选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''; 和

10 其中 R'' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基。

2. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述多环脂肪族基团选自金刚烷基, 双环庚基, 樟脑基, 双环[2,2,2]辛烷基和降冰片基。

3. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述杂芳基和取代的杂芳基  
15 选自吡啶, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 嘧啶, 吡嗪, 呋喃, 噻吩, 异噁唑, 吡咯, 哒嗪, 1,2,3-三嗪, 1,2,4-三嗪, 1,3,5-三嗪, 吡唑, 咪唑, 吡啶, 喹啉, 异喹啉, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 对噻嗪, 吡喃, 色烯, 吡咯烷, 吡唑烷, 咪唑烷, 吗啉, 硫代吗啉, 以及相应的杂环。

4. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其进一步包括至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述过敏反应或细胞增殖有关的至少一种症状有活性。

5. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物过敏反应的药物中的用途, 其中所述过敏反应因 IgE 水平增加而引起。

6. 按照权利要求 5 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述过敏反应有关的至少一种症状有活性。

7. 按照权利要求 6 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自短效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 长效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 抗组胺药, 磷酸二酯酶抑制剂, 抗胆碱能药, 皮质类固醇药, 炎症介质释放抑制剂, 或白细胞三烯受体拮抗剂。

30 8. 按照权利要求 6 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分与至少一种 IgE 抑制化合物在药用稀释剂中组合, 一起施用于哺乳动物。

9. 按照权利要求 8 所述的用途, 其中所述至少一种 IgE 抑制化合物以约 0.01 毫克至 100 毫克/公斤体重/日的剂量施用。

10. 按照权利要求 9 所述的用途, 其中所述剂量是以有规律的周期间隔分剂量给药。

5 11. 按照权利要求 10 所述的用途, 其中所述有规律的周期间隔发生在每日。

12. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物哮喘的药物中的用途, 其中所述过敏反应因 IgE 水平增加而引起。

10 13. 按照权利要求 12 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述哮喘有关的至少一种症状有活性。

14. 按照权利要求 13 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自短效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 长效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 抗组胺药, 磷酸二酯酶抑制剂, 抗胆碱能药, 皮质类固醇药, 炎症介质释放抑制剂, 或白细胞三烯受体拮抗剂。

15 15. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于抑制哺乳动物细胞增殖的药物中的用途。

16. 按照权利要求 15 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述细胞增殖有关的至少一种症状有活性。

20 17. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自抗真菌药, 抗病毒药, 抗生素, 抗炎药, 和抗癌药。

18. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自烷化剂, 抗代谢产物, DNA 剪切剂, 拓扑异构酶 I 毒素, 拓扑异构酶 II 毒素, DNA 结合剂, 和纺锤体毒素。

25 19. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分与至少一种权利要求 1 的化合物在药用稀释剂中组合, 一起施用于哺乳动物。

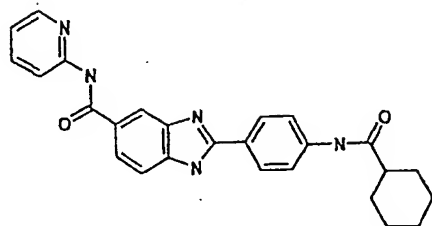
20. 按照权利要求 19 所述的用途, 其中所述至少一种权利要求 1 的化合物以约 0.01 毫克至 100 毫克/公斤体重/日的剂量施用。

30 21. 按照权利要求 20 所述的用途, 其中所述剂量是以有规律的周期间隔分剂量给药。

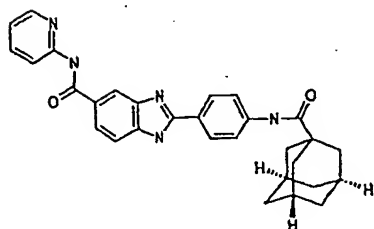
22. 按照权利要求 21 所述的用途, 其中所述有规律的周期间隔发生

在每日。

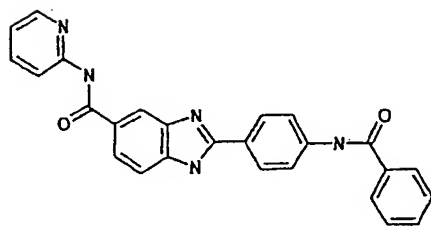
23. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



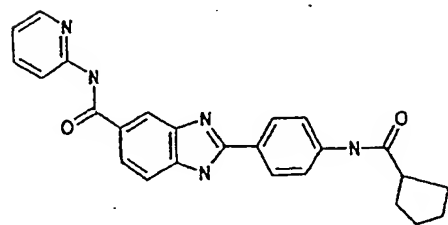
I.81



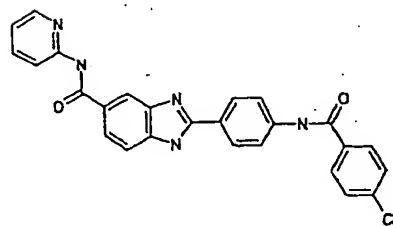
I.82



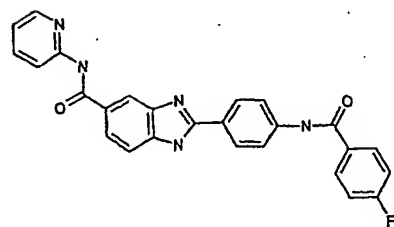
I.83



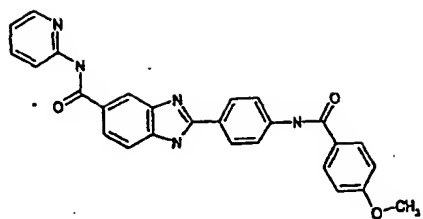
I.84



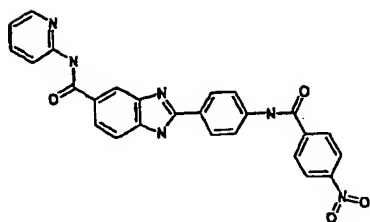
I.85



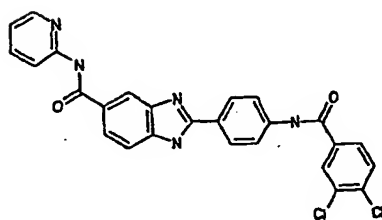
I.86



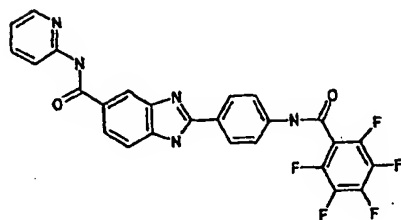
I.87



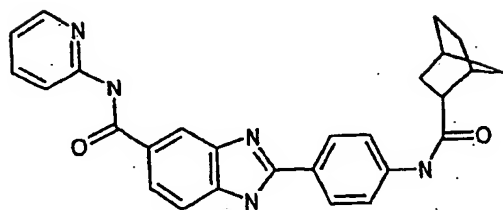
I.88



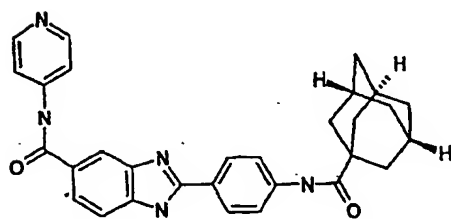
I.89



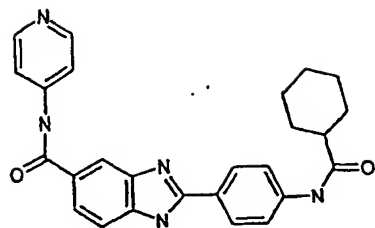
I.90



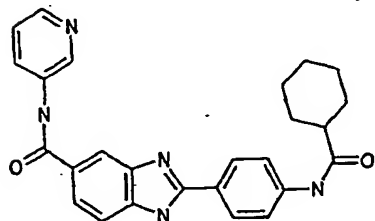
I.131



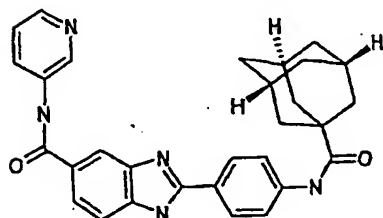
I.147



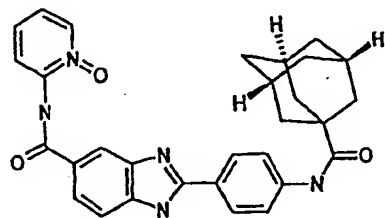
I.148



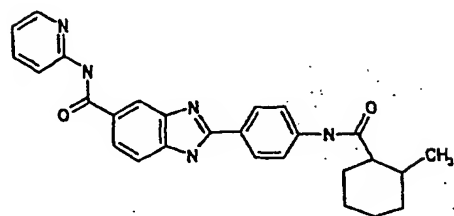
I.149



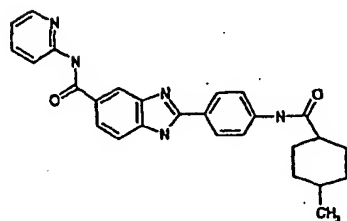
I.150



I.158

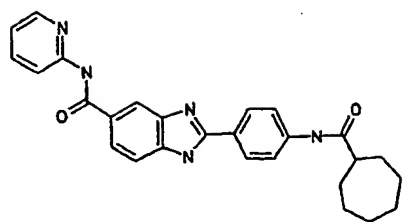


I.163

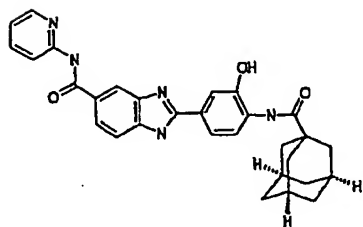


I.164

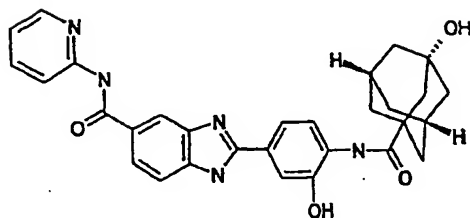




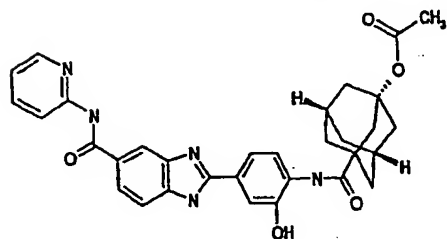
I.165



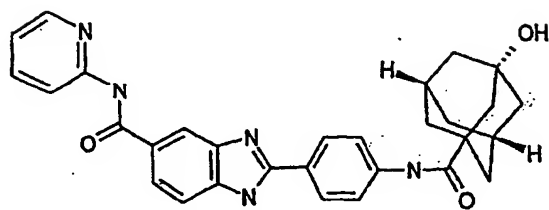
I.169



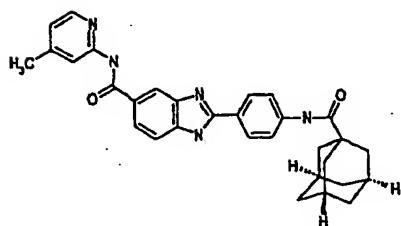
I.170



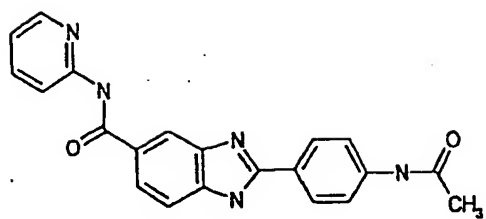
I.171



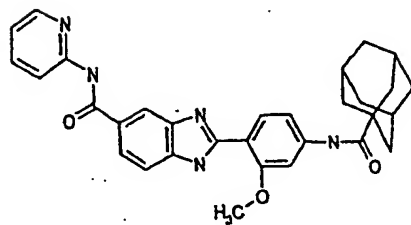
I.172



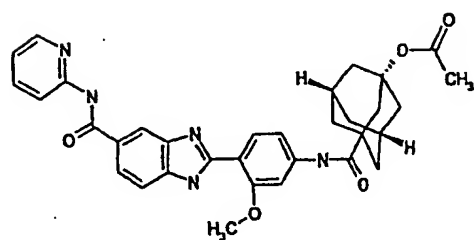
I.173



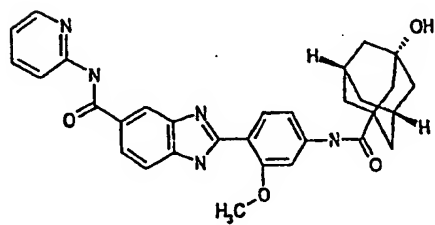
I.174



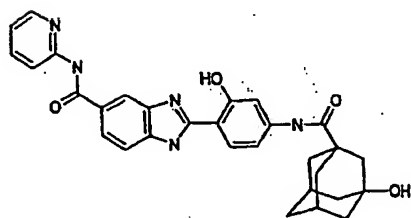
I.175



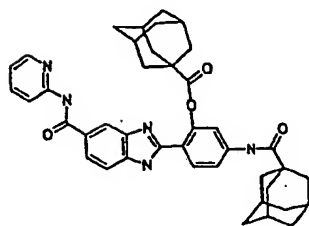
I.176



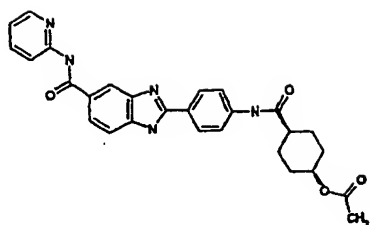
I.177



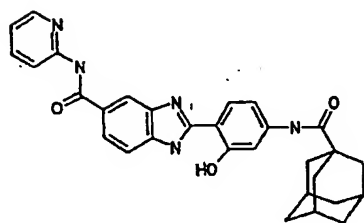
I.178



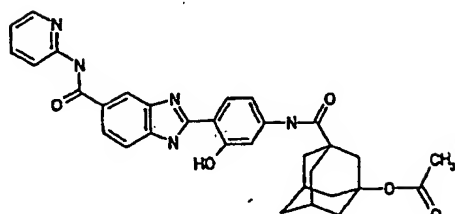
I.179



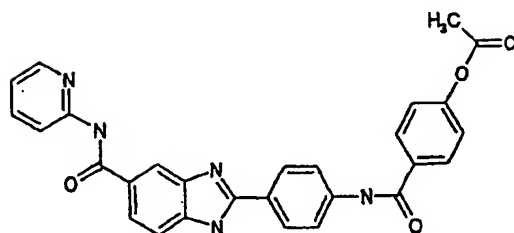
I.180



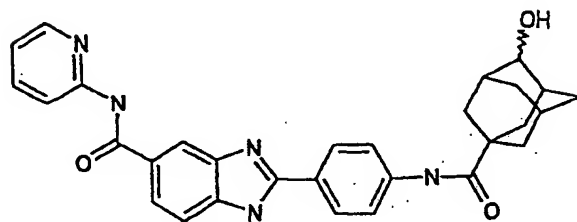
I.181



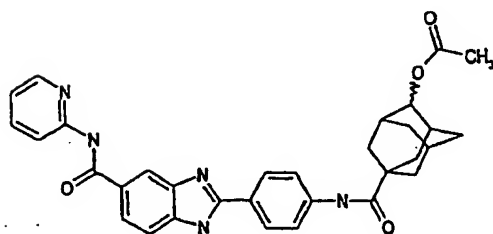
I.182



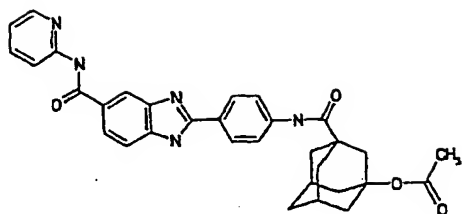
I.183



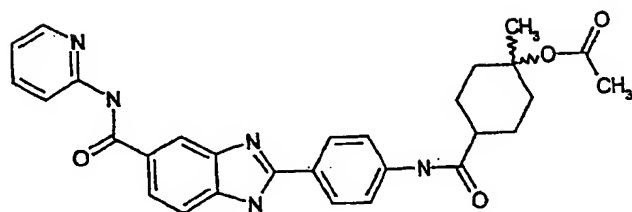
I.184



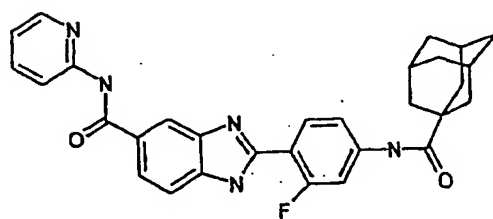
I.185



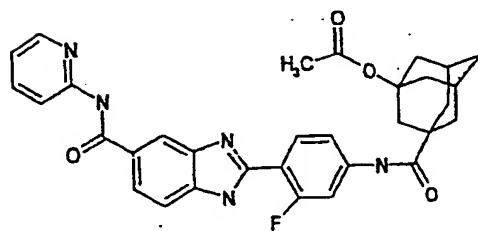
I.186



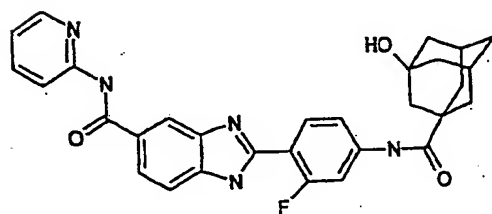
I.187



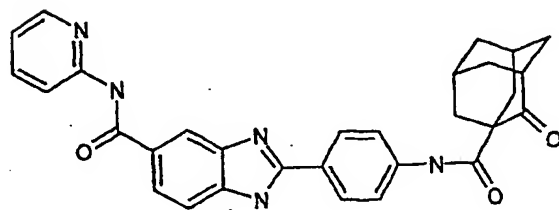
I.188



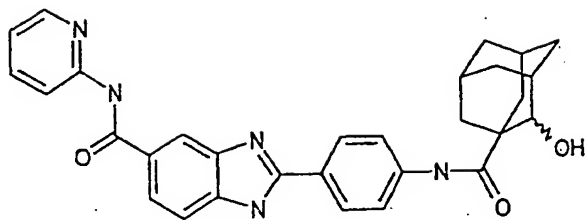
I.189



I.190



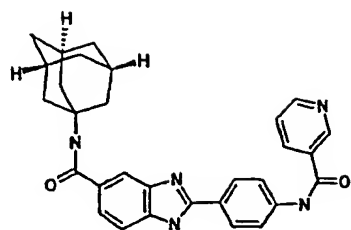
I.191



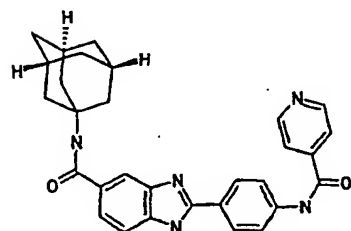
I.192

5

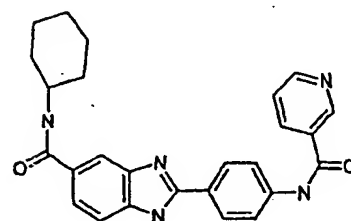
24. 按照权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述化合物选自：



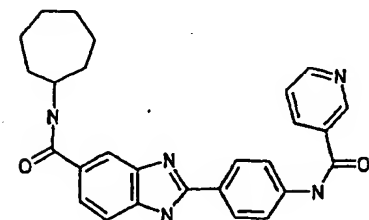
I.151



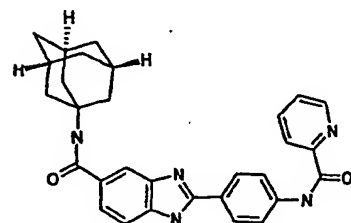
I.152



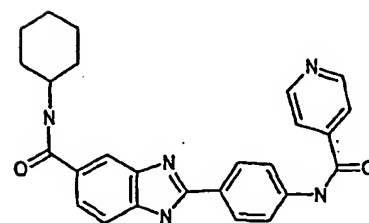
I.153



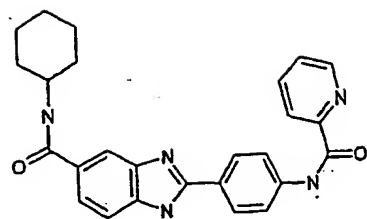
I.154



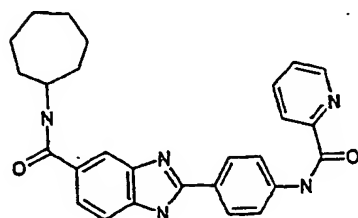
I.155



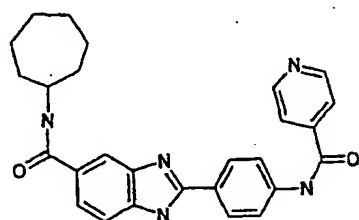
I.156



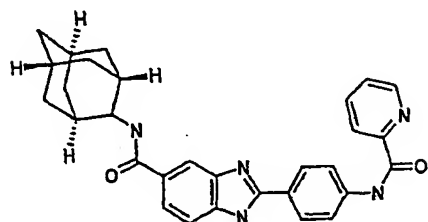
I.157



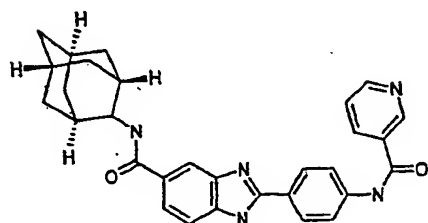
I.159



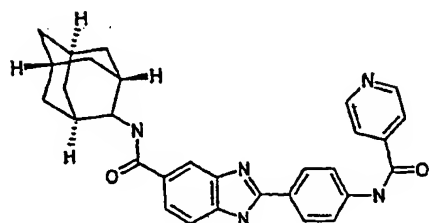
I.160



I.166

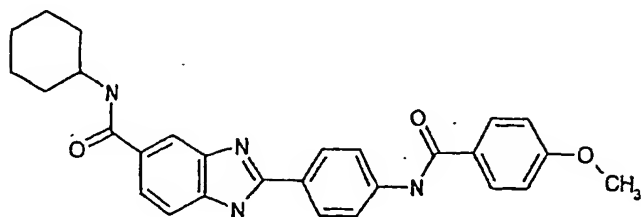


I.167

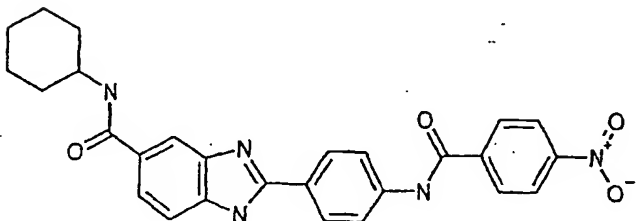


I.168

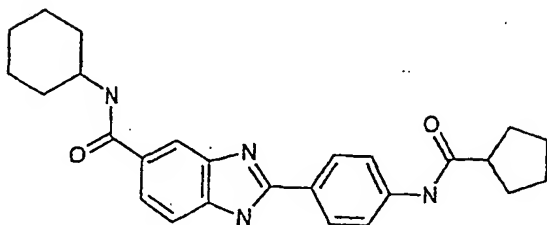
25. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



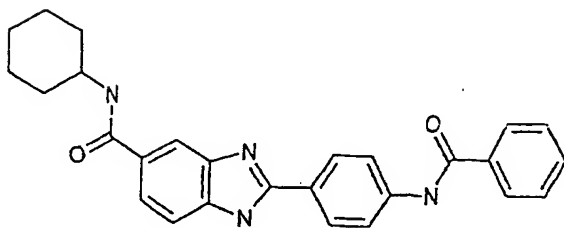
I.1



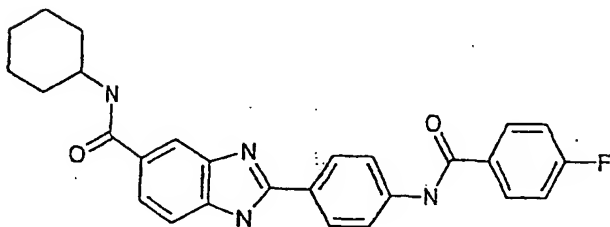
I.2



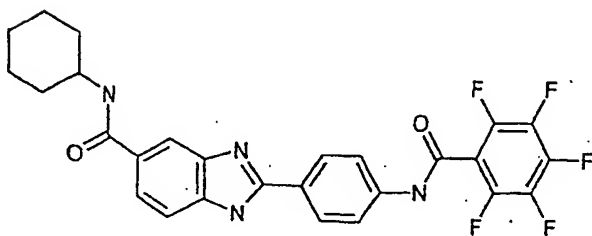
I.3



I.4

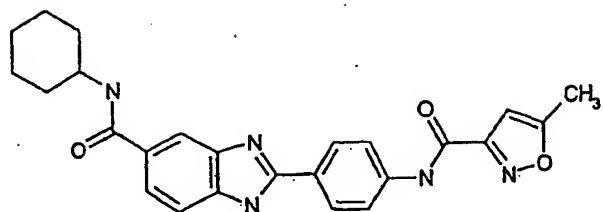


I.5

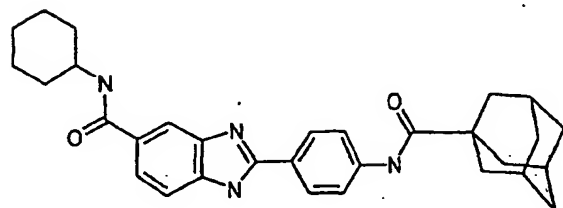


I.6

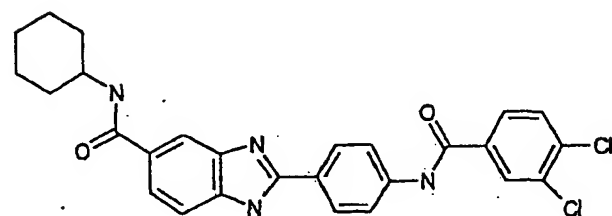




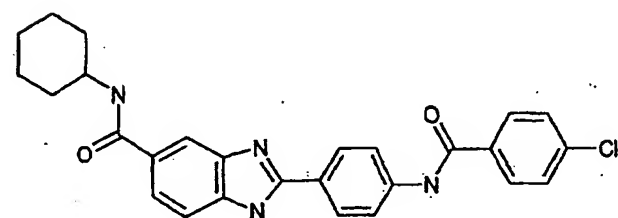
I.7



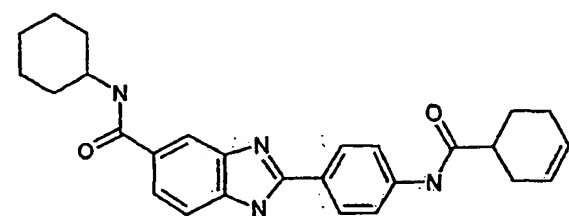
I.8



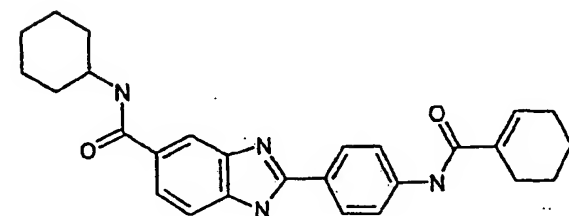
I.9



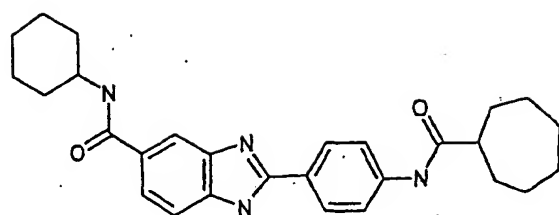
I.10



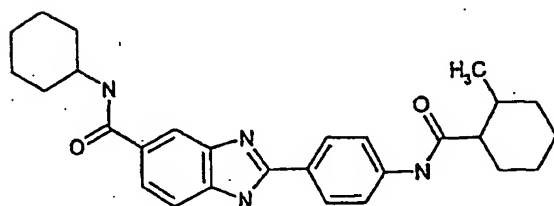
I.11



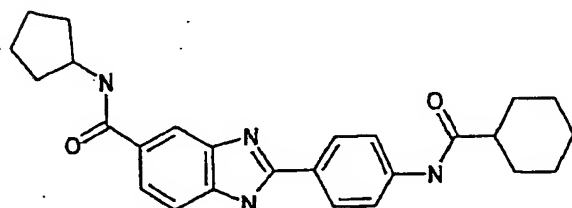
I.12



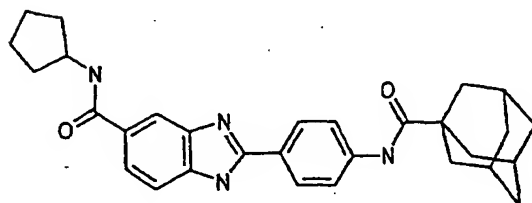
I.13



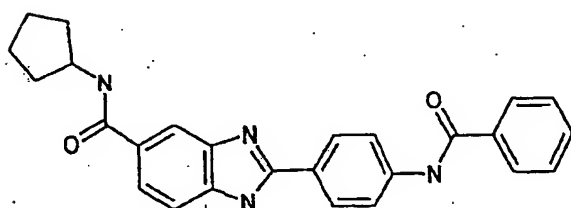
I.14



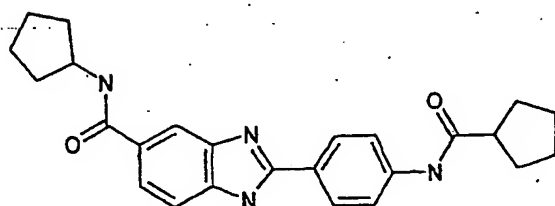
I.15



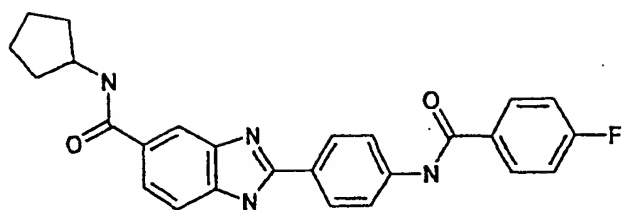
I.16



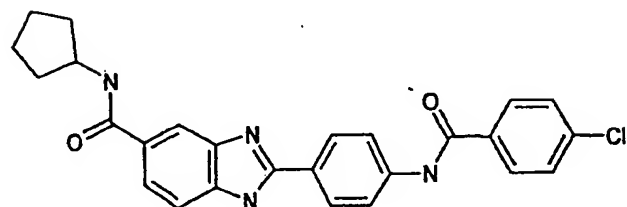
I.17



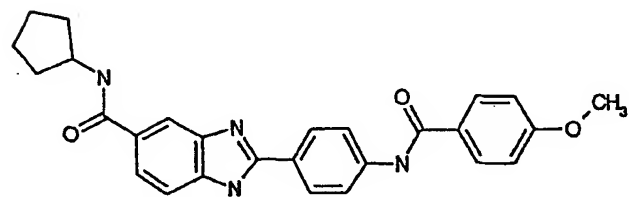
I.18



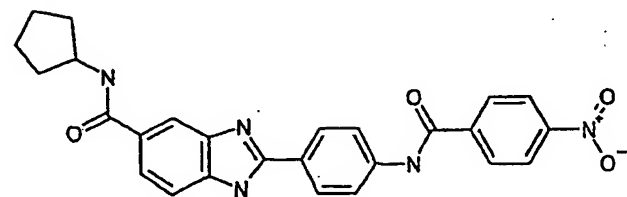
I.19



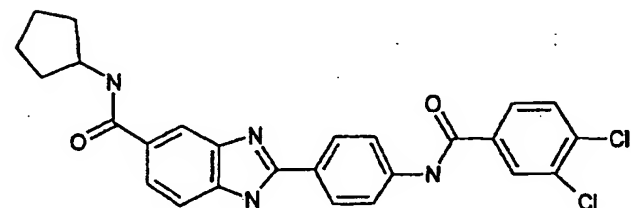
I.20



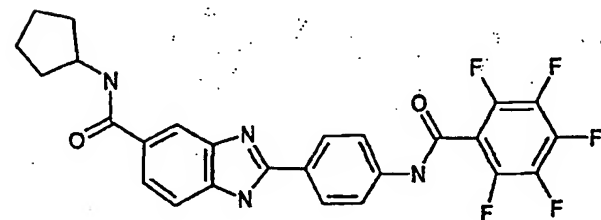
I.21



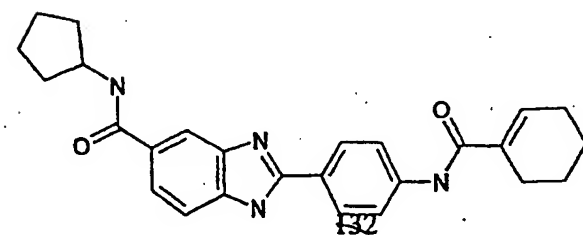
I.22



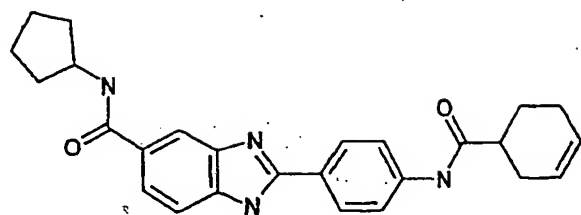
I.23



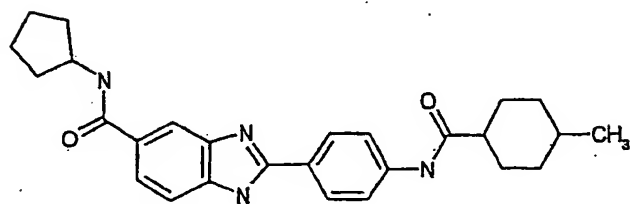
I.24



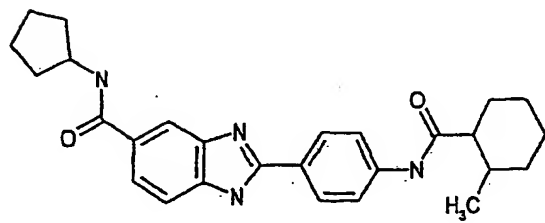
I.25



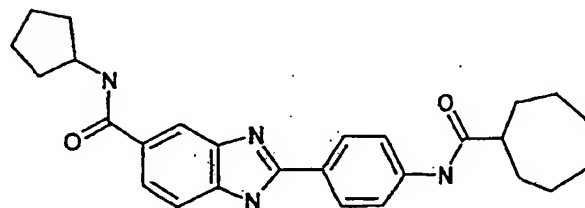
I.26



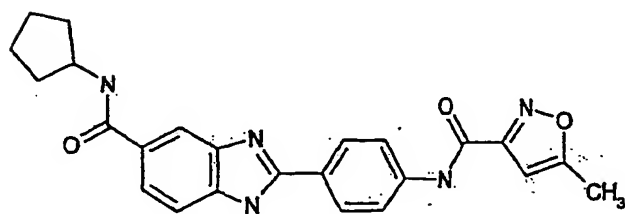
I.27



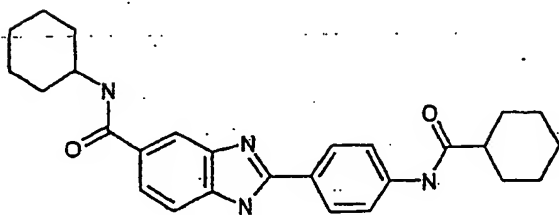
I.28



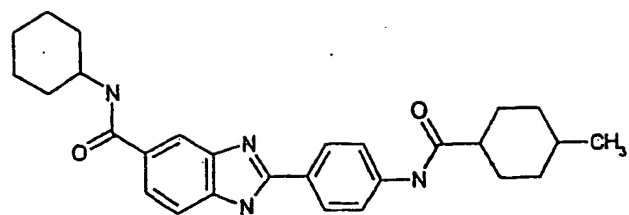
I.29



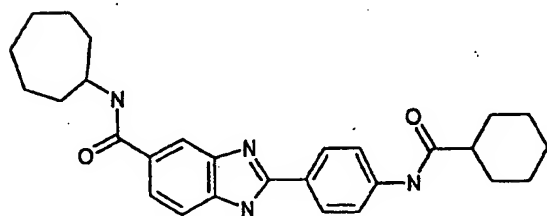
I.30



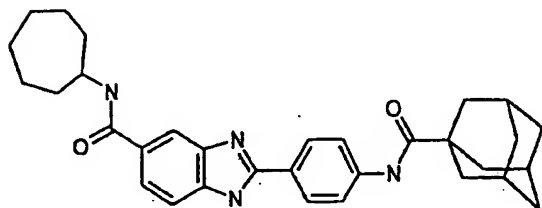
I.31



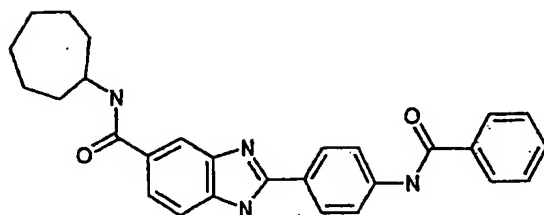
I.32



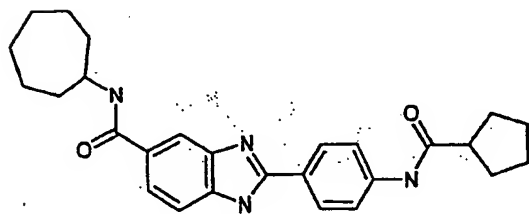
I.33



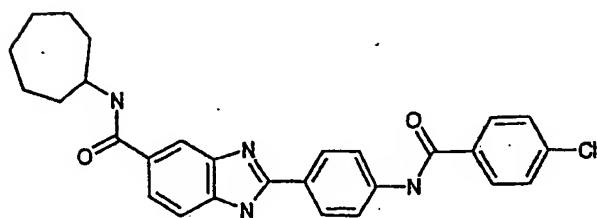
I.34



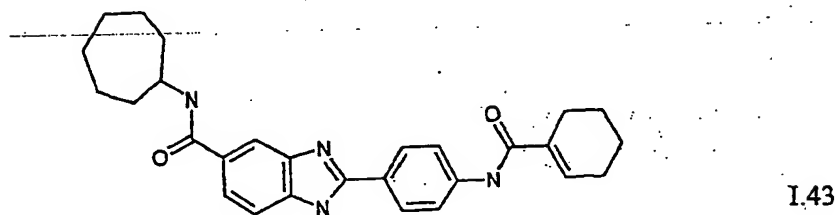
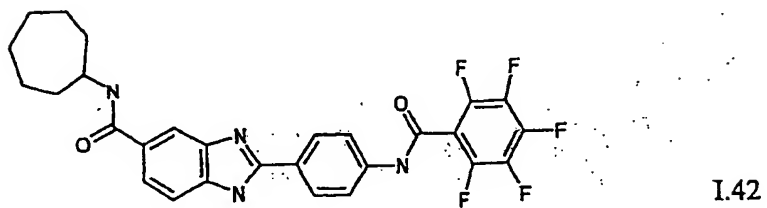
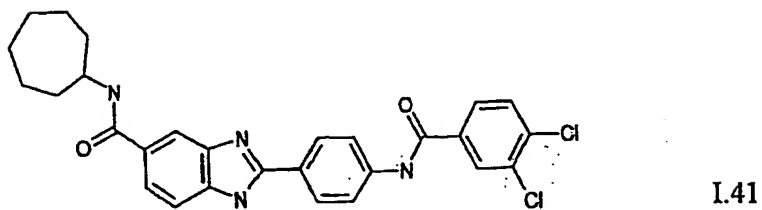
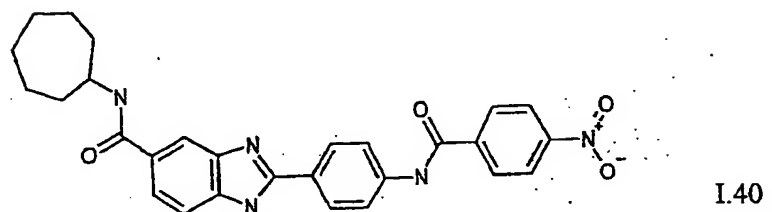
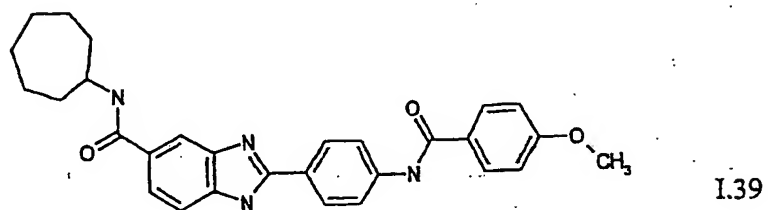
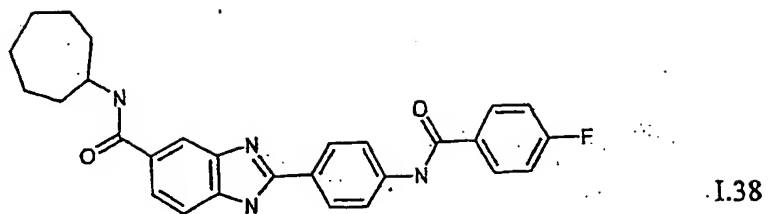
I.35

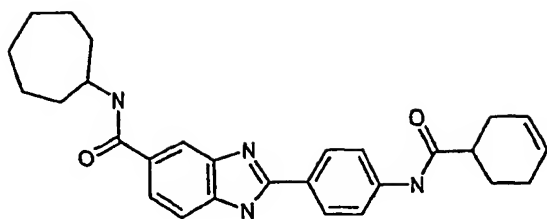


I.36

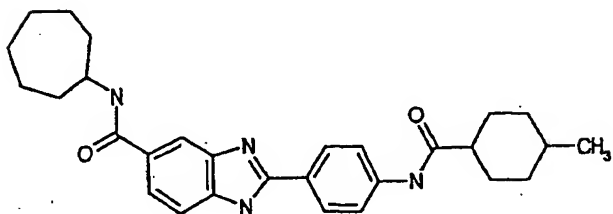


I.37

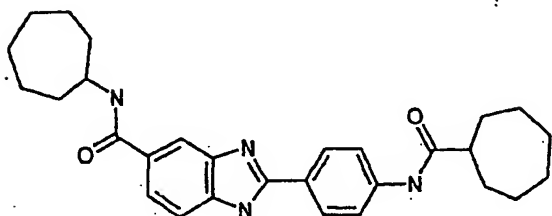




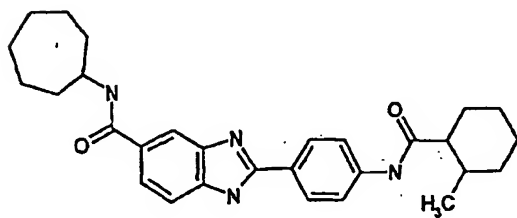
I.44



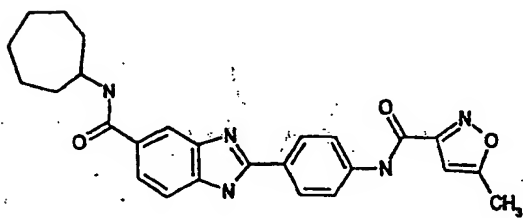
I.45



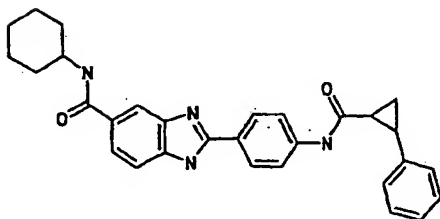
I.46



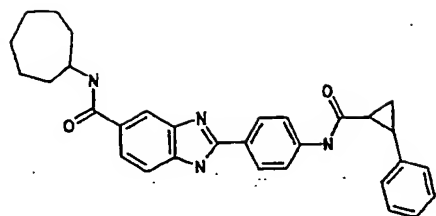
I.47



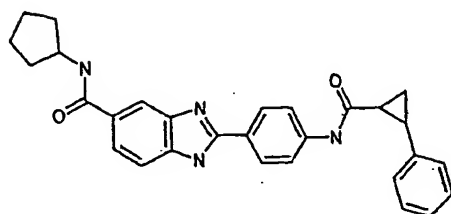
I.48



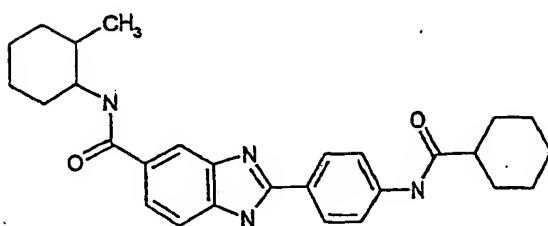
I.49



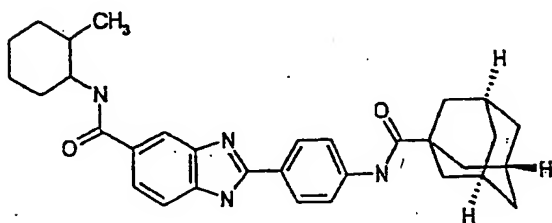
I.50



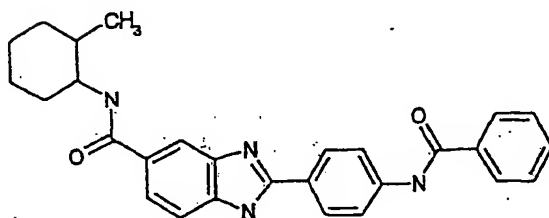
I.51



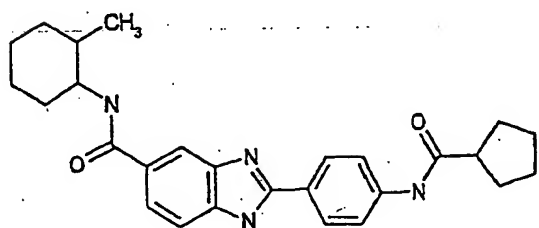
I.52



I.53

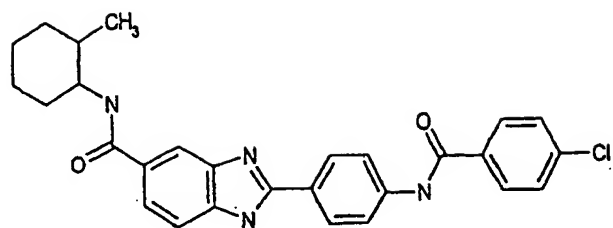


I.54

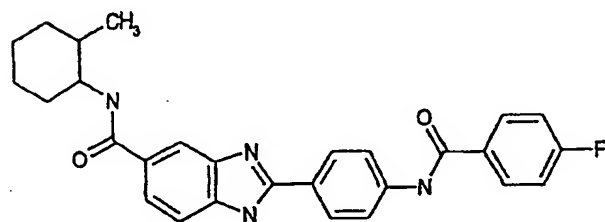


I.55

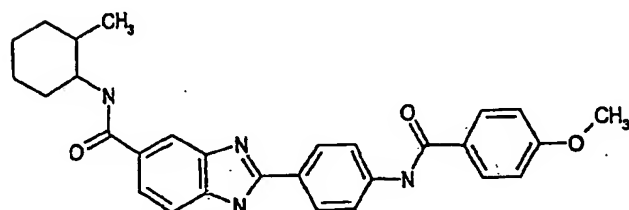




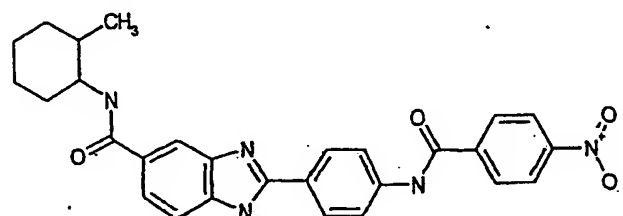
I.56



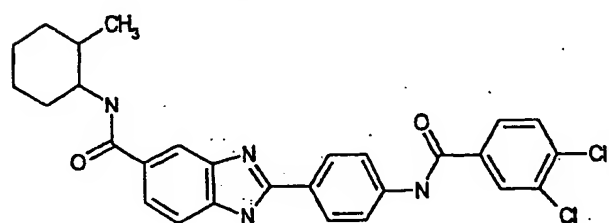
I.57



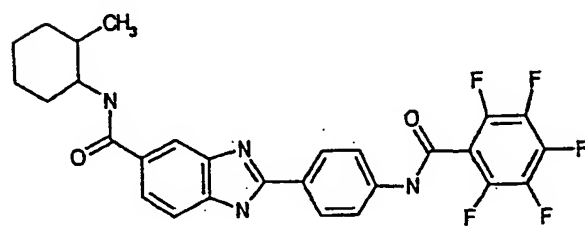
I.58



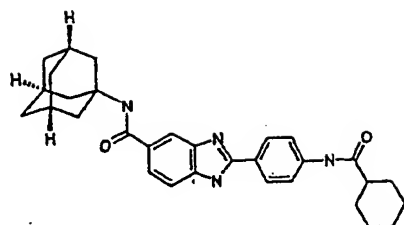
I.59



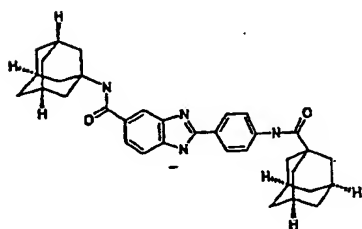
I.60



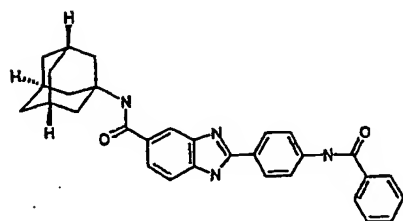
I.61



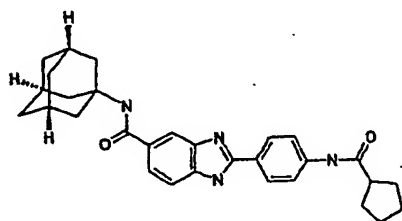
I.62



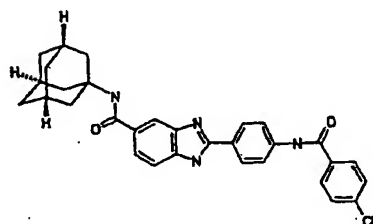
I.63



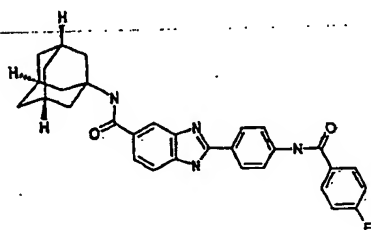
I.64



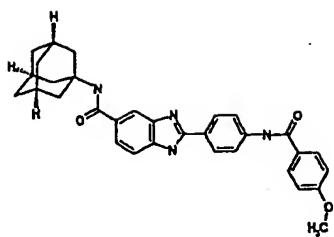
I.65



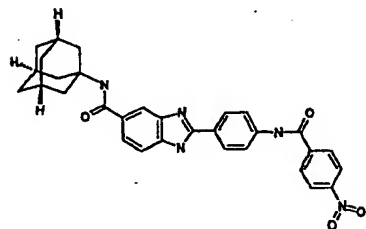
I.66



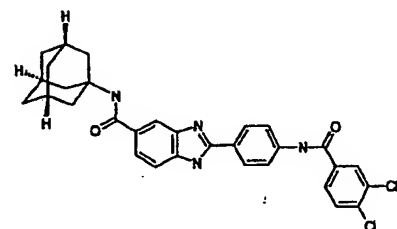
I.67



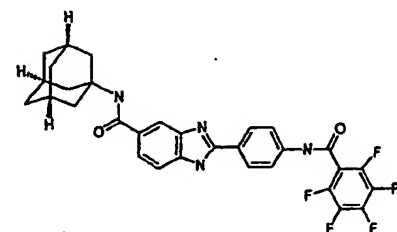
I.68



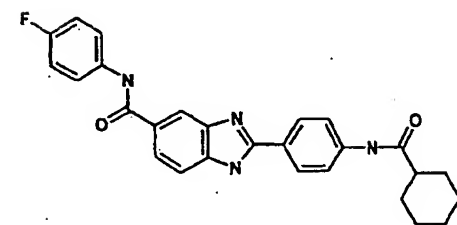
I.69



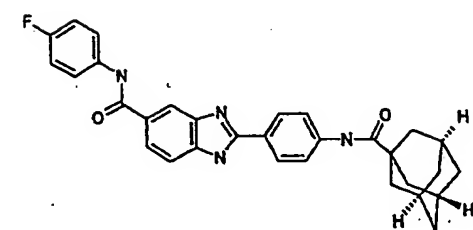
I.70



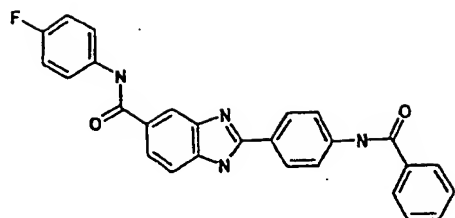
I.71



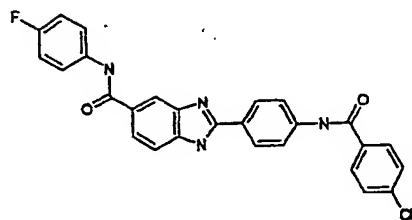
I.72



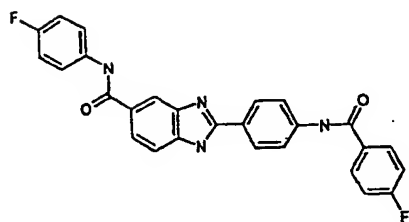
I.73



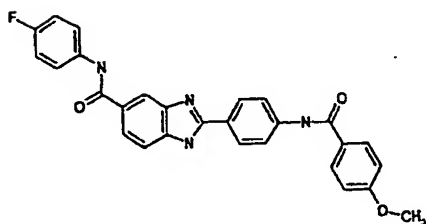
I.74



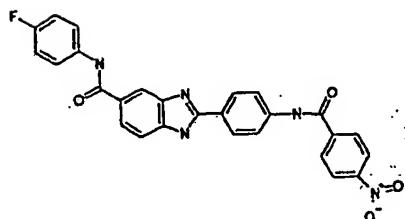
I.75



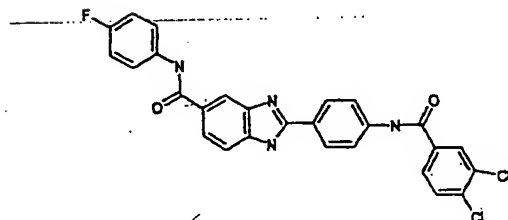
I.76



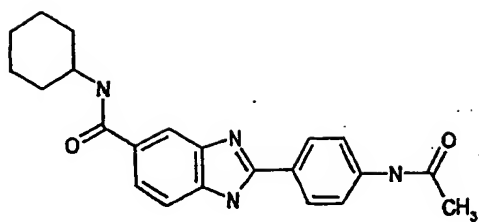
I.77



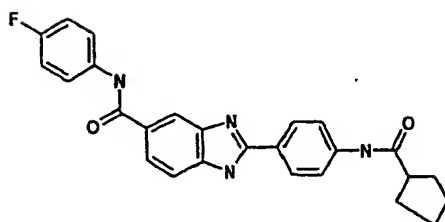
I.78



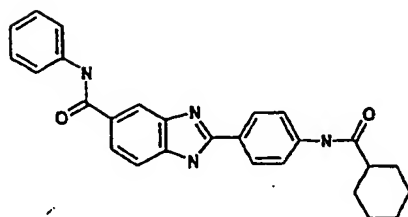
I.79



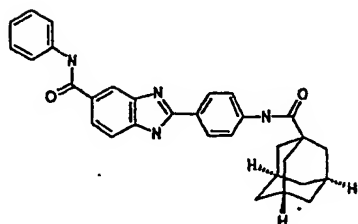
I.80



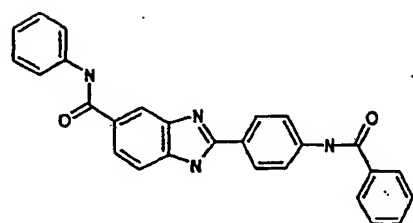
I.91



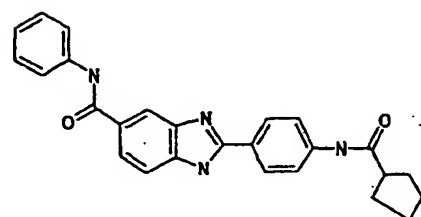
I.92



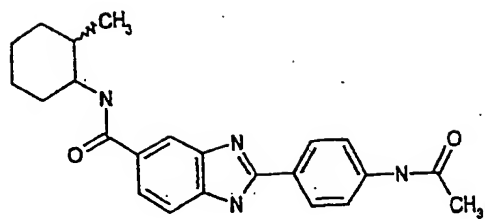
I.93



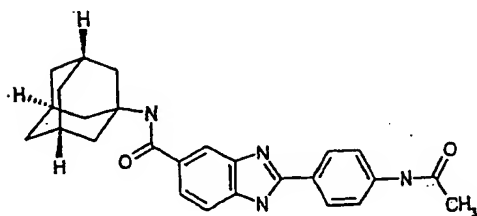
I.94



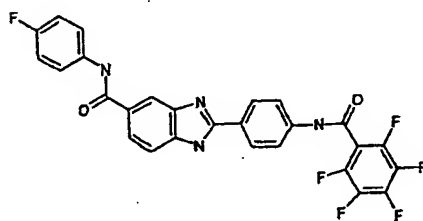
I.95



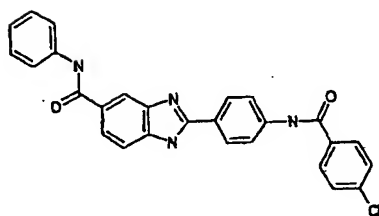
L.96



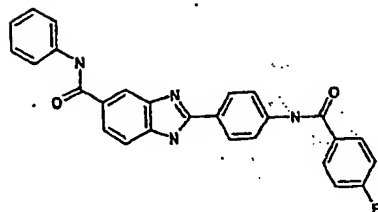
L.97



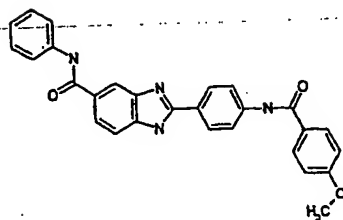
L.98



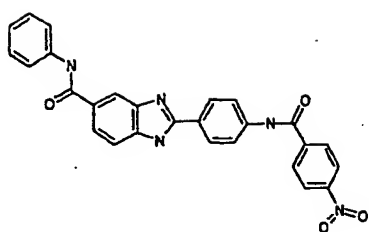
L.99



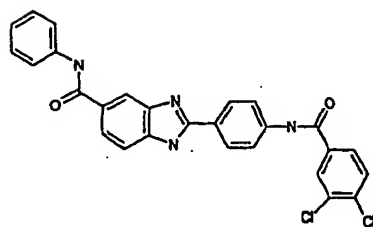
L.100



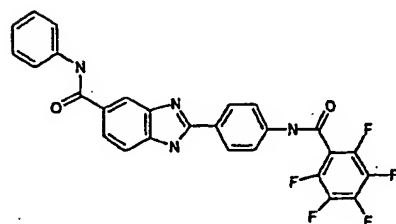
L.101



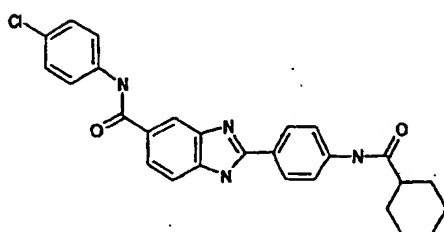
I.102



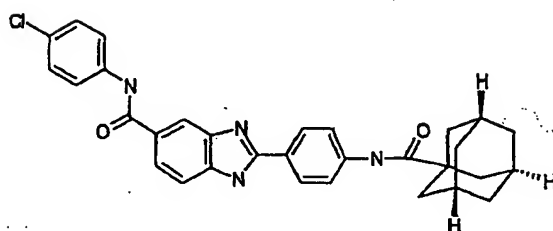
I.103



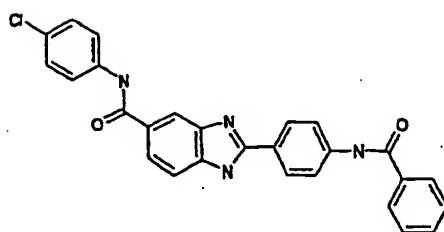
I.104



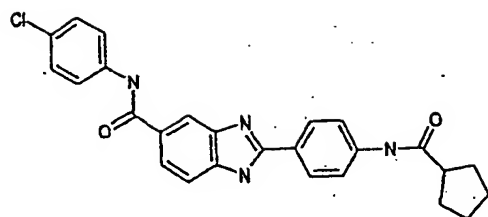
I.105



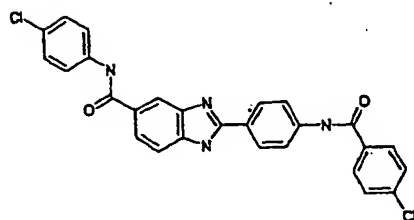
I.106



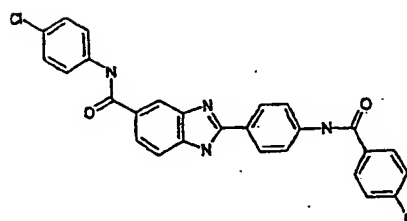
I.107



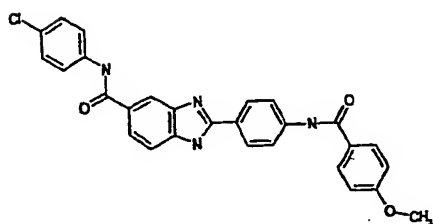
I.108



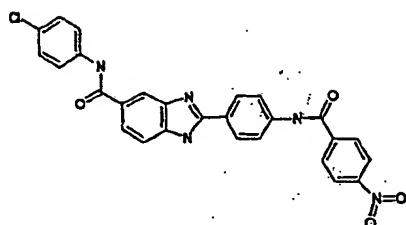
I.109



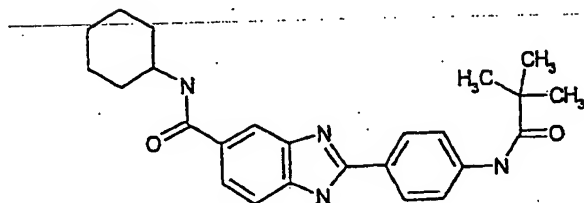
I.110



I.111

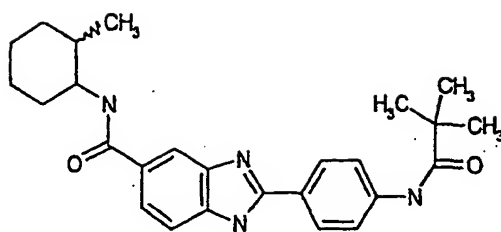


I.112

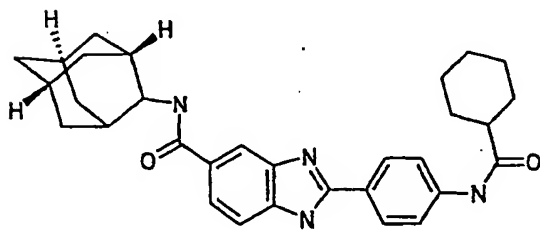


I.113

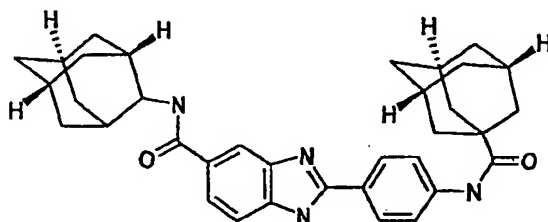




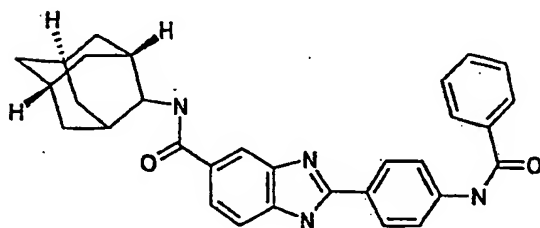
I.114



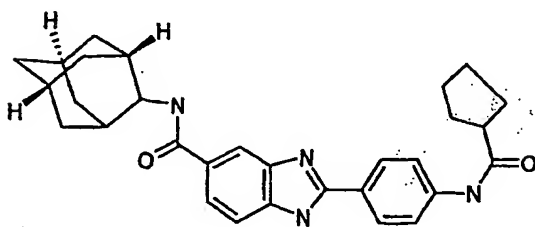
I.115



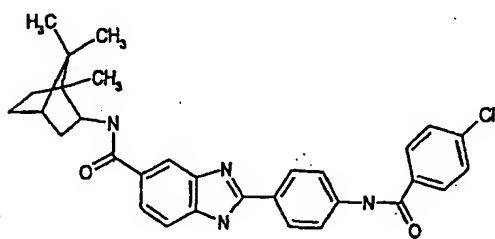
I.116



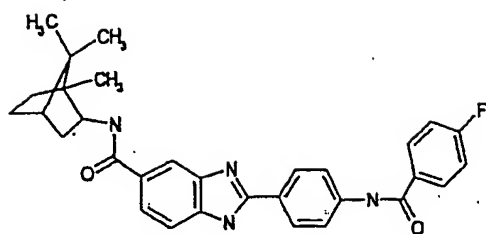
I.117



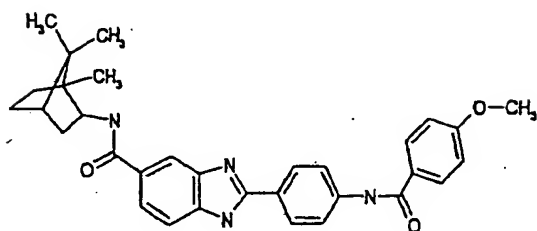
I.118



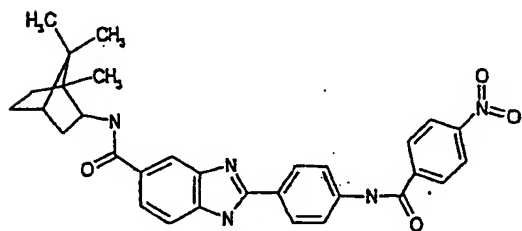
I.119



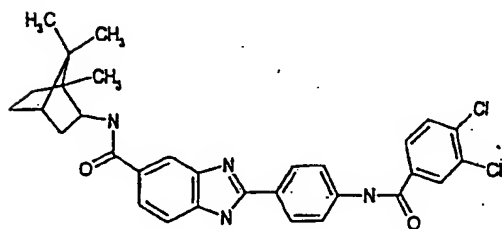
I.120



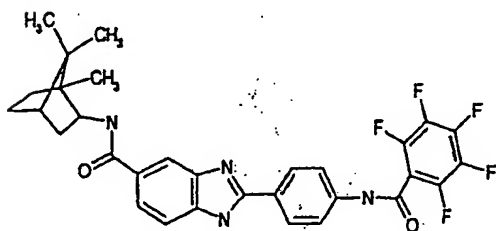
I.121



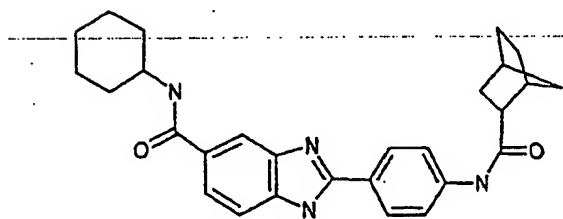
I.122



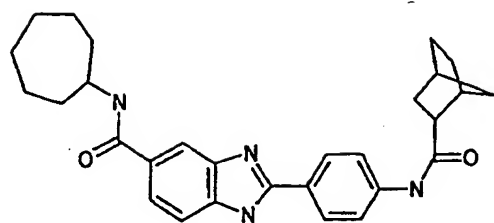
I.123



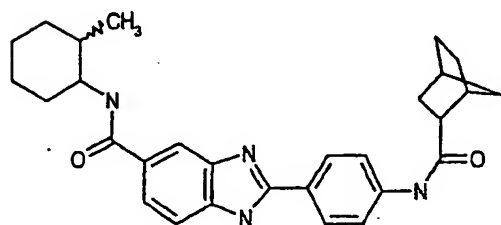
I.124



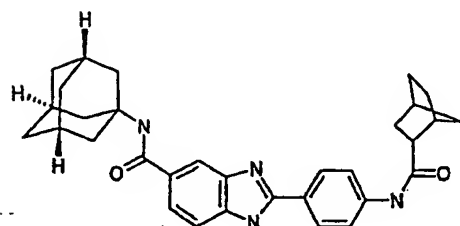
I.125



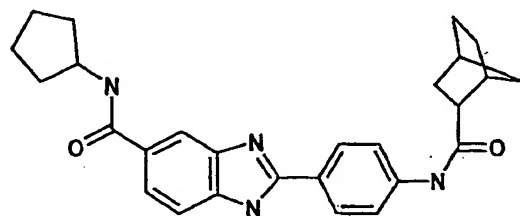
I.126



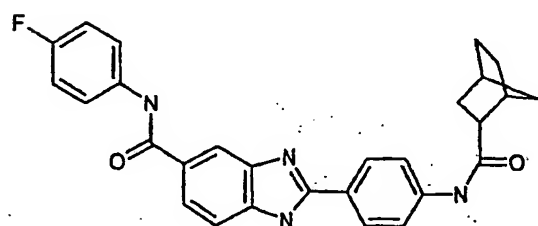
I.127



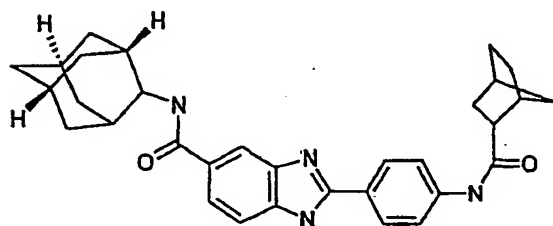
I.128



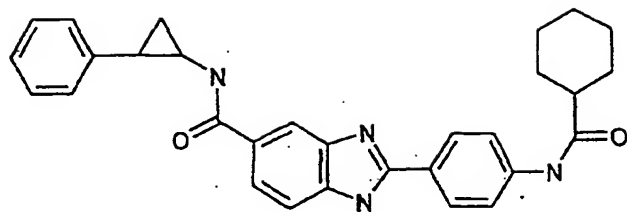
I.129



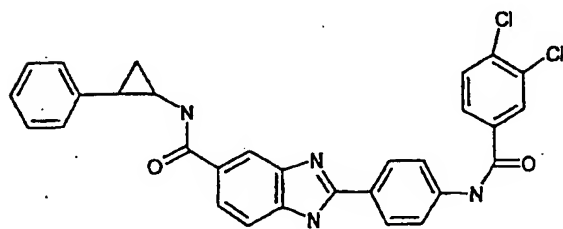
I.130



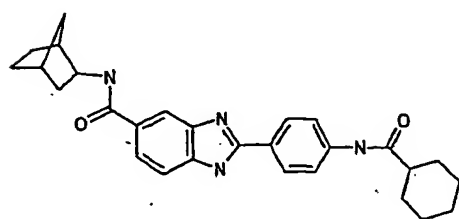
I.132



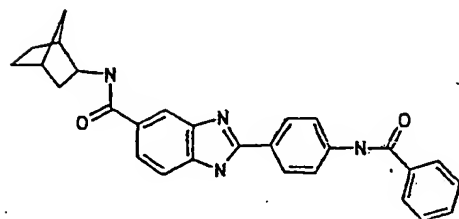
I.133



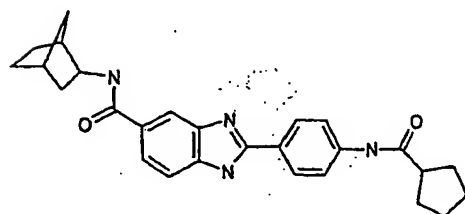
I.134



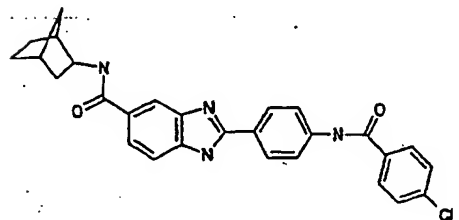
I.135



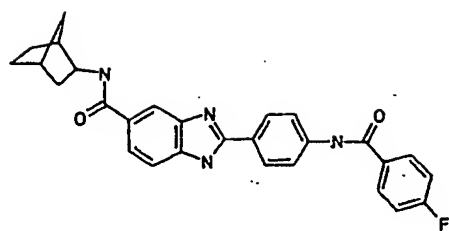
I.136



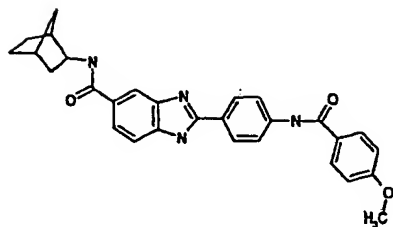
I.137



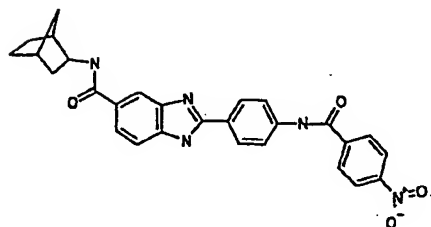
I.138



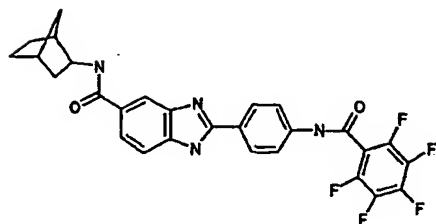
I.139



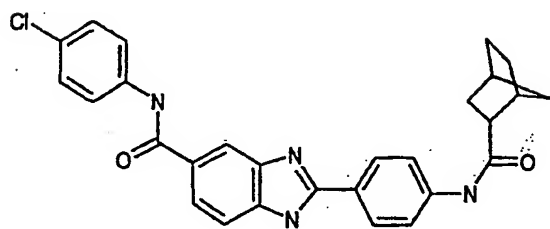
I.140



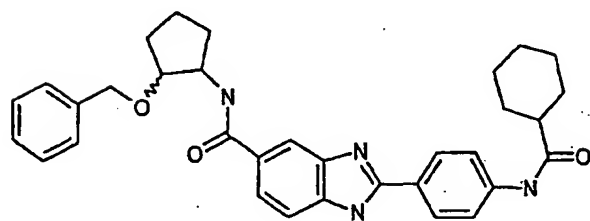
I.141



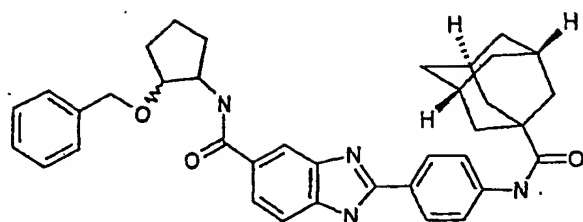
I.142



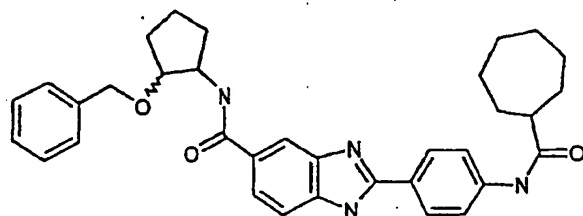
I.143



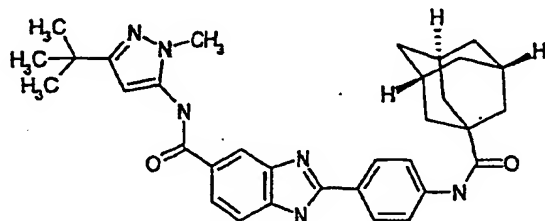
I.144



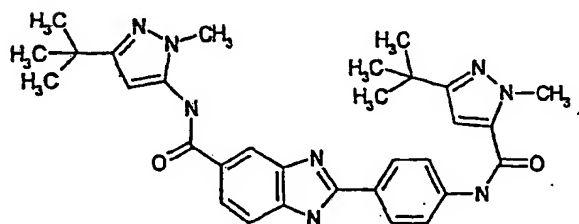
I.145



I.146

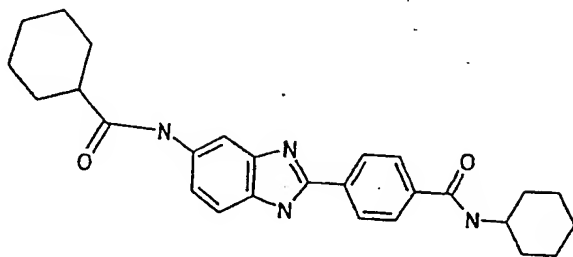


I.161

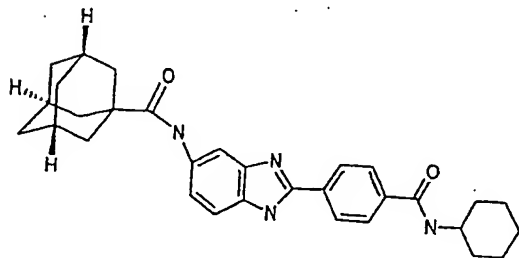


I.162

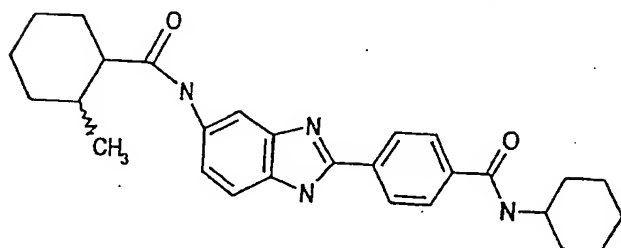
26. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



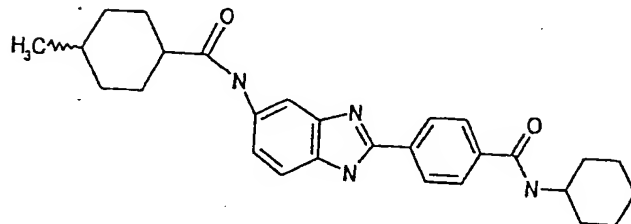
II.1



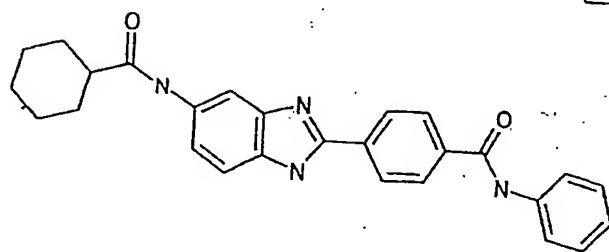
II.2



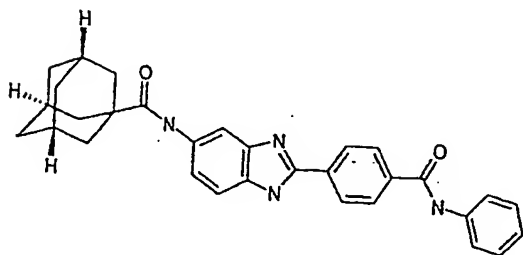
II.6



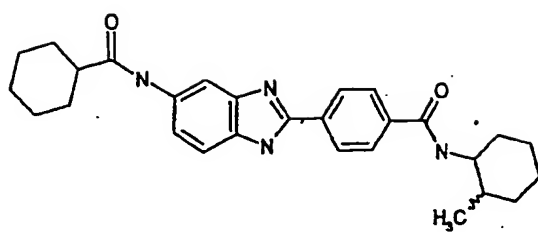
II.8



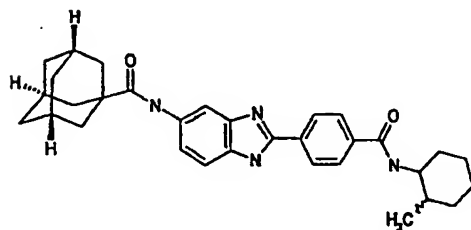
II.11



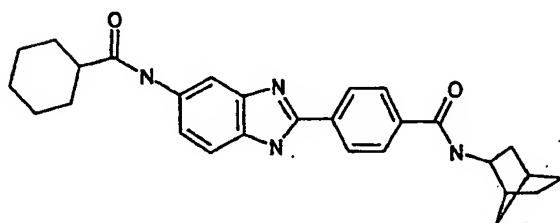
II.12



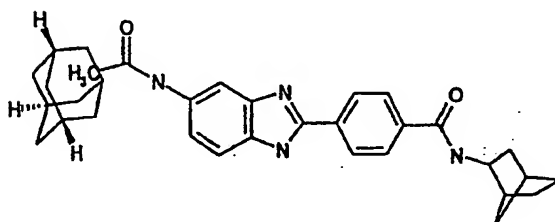
II.17



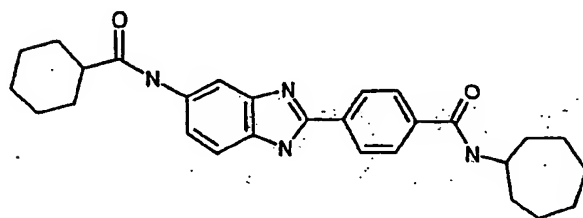
II.18



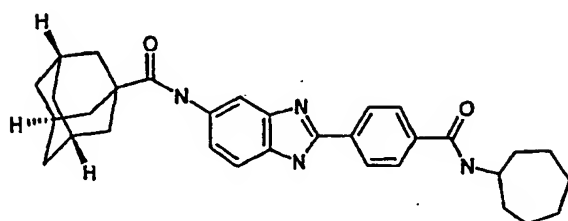
II.23



II.24

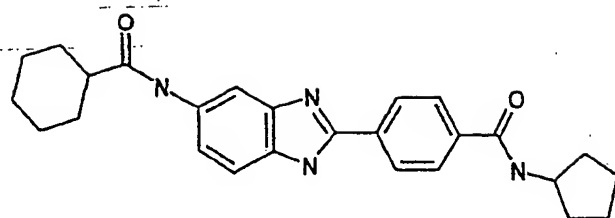


II.29

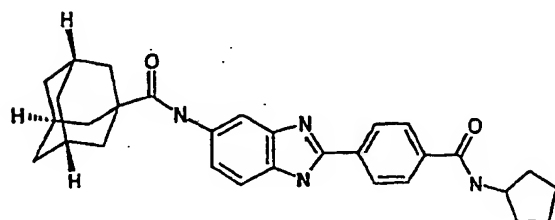


II.30

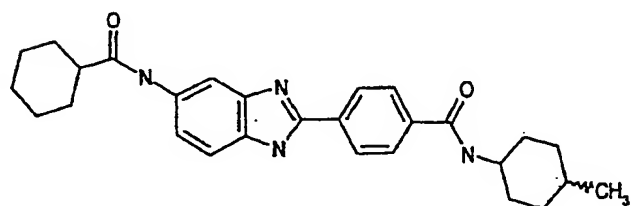




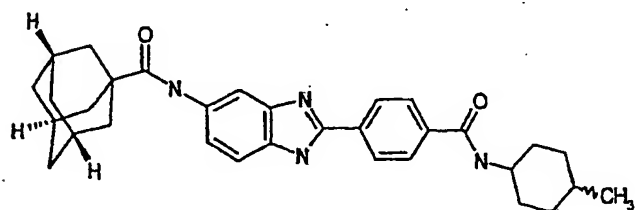
II.35



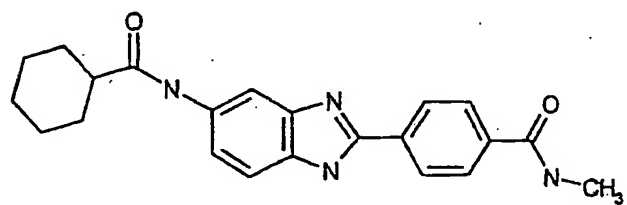
II.36



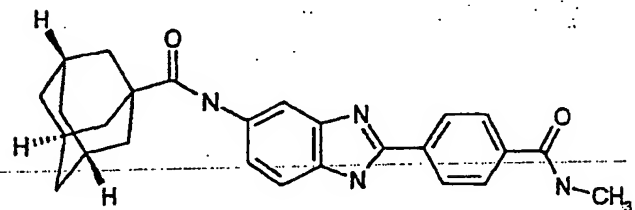
II.41



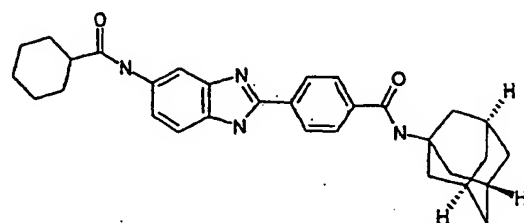
II.42



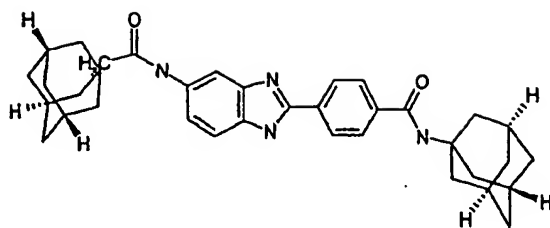
II.47



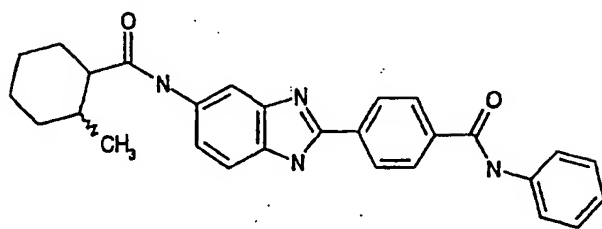
II.48



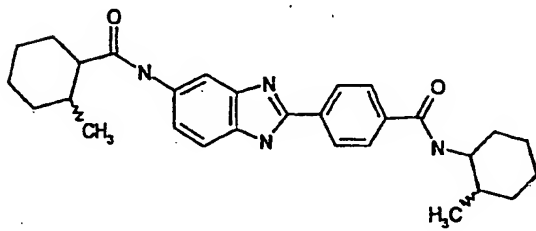
II.53



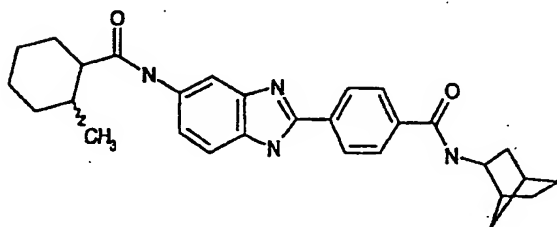
II.54



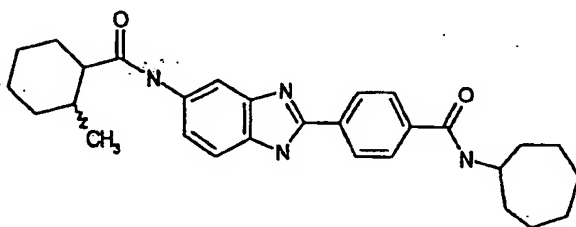
II.59



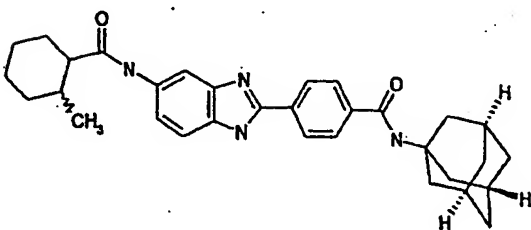
II.60



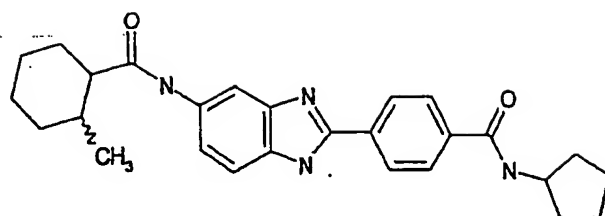
II.61



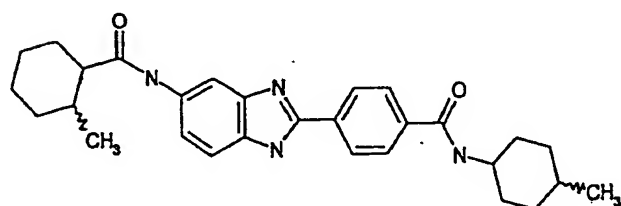
II.62



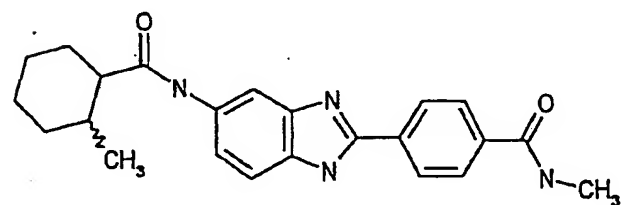
II.63



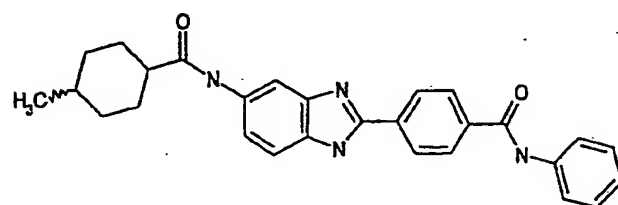
II.64



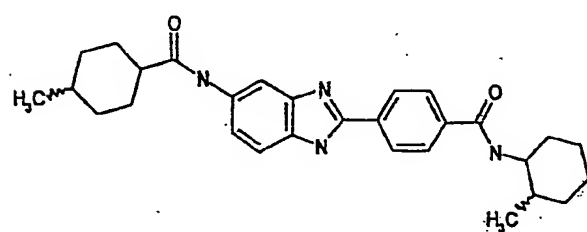
II.65



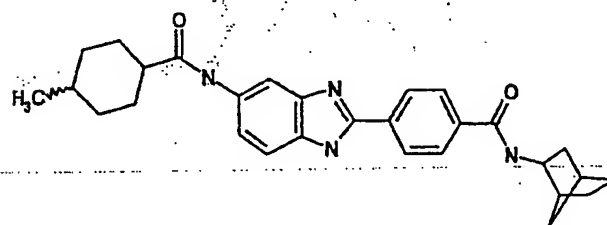
II.66



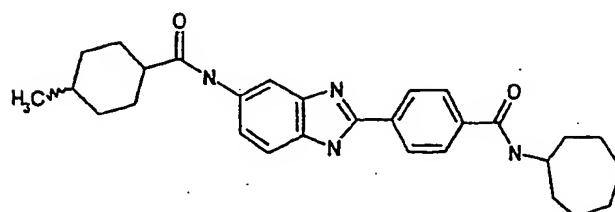
II.83



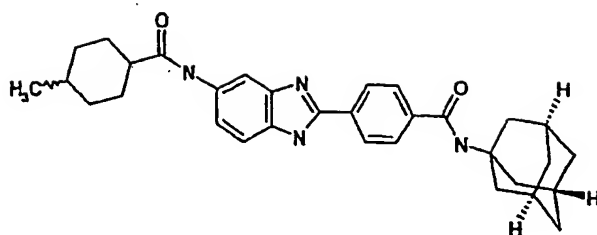
II.84



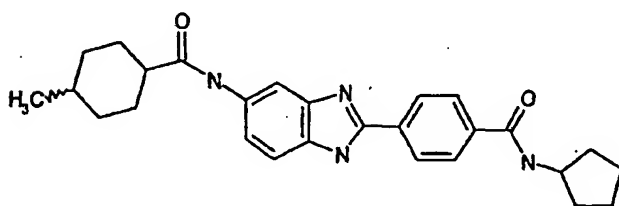
II.85



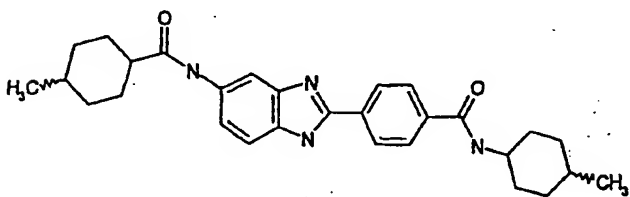
II.86



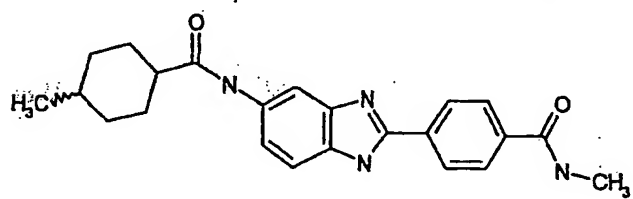
II.87



II.88

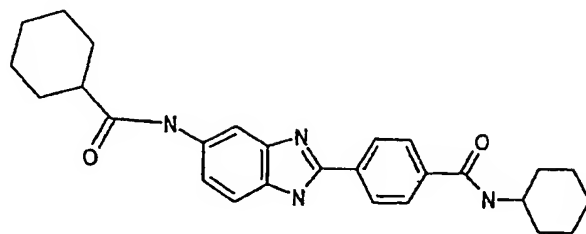


II.89

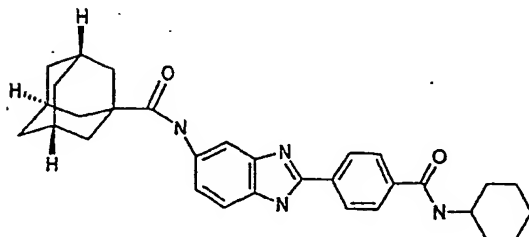


II.90

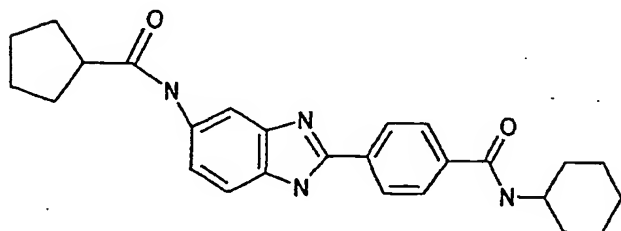
27. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



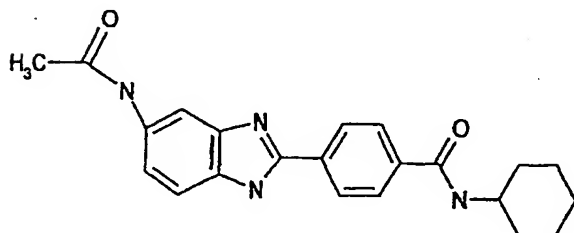
II.1



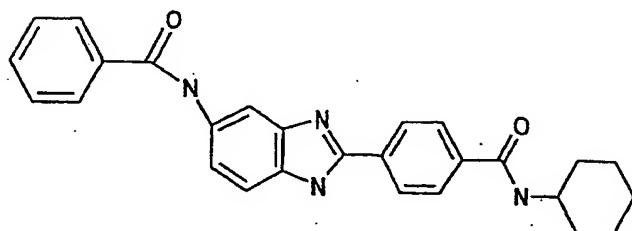
II.2



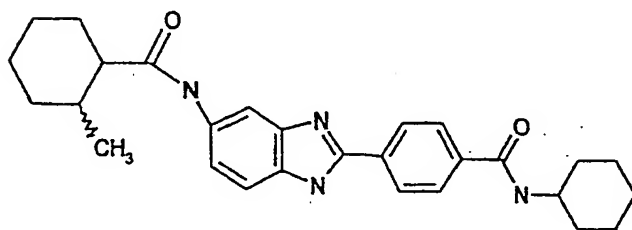
II.3



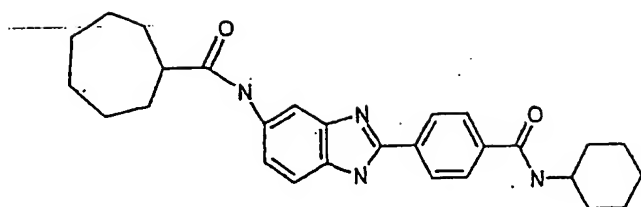
II.4



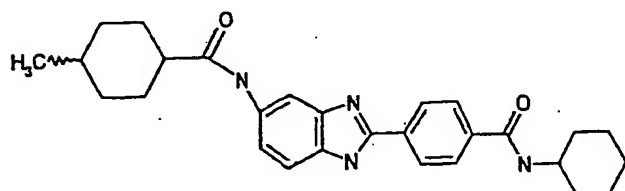
II.5



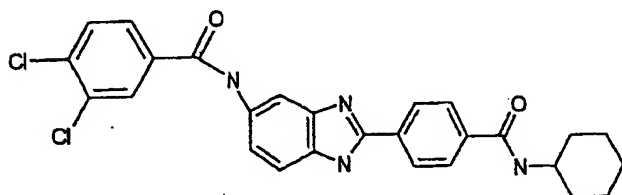
II.6



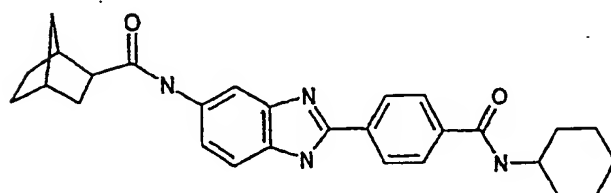
II.7



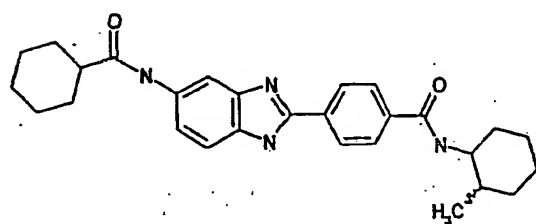
II.8



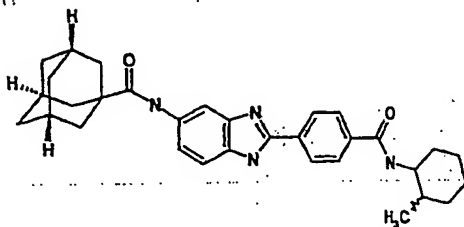
II.9



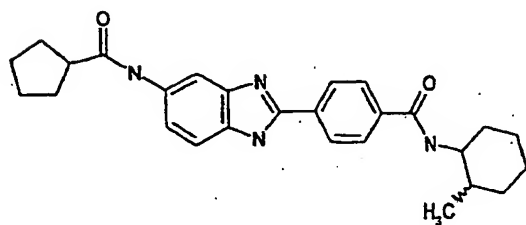
II.10



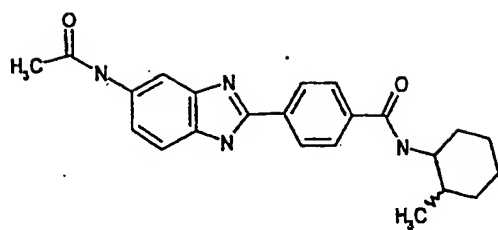
II.17



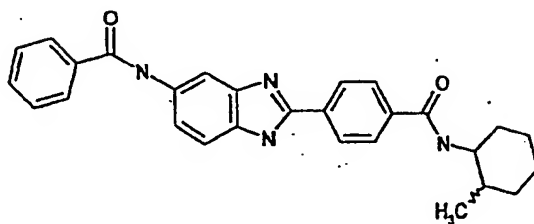
II.18



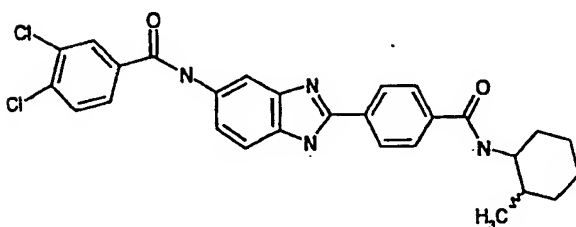
II.19



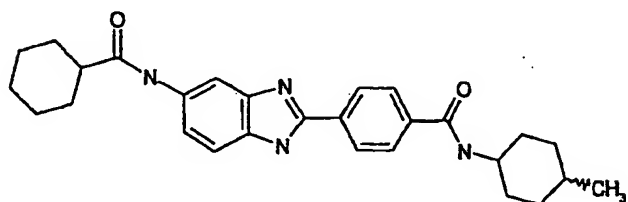
П.20



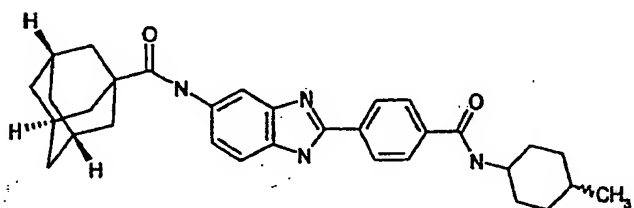
II.21



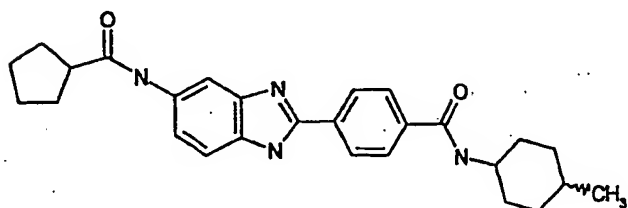
II.22



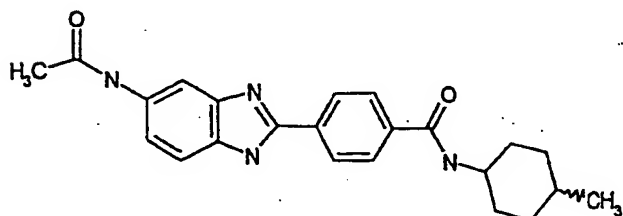
II.41



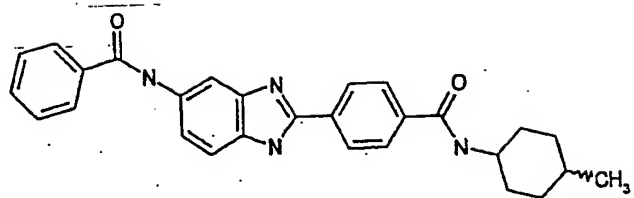
П.42



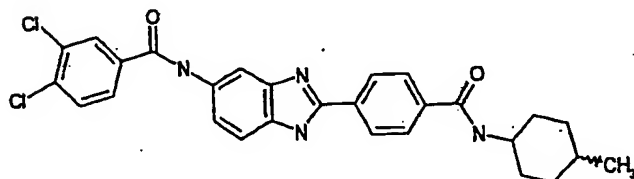
Π.43



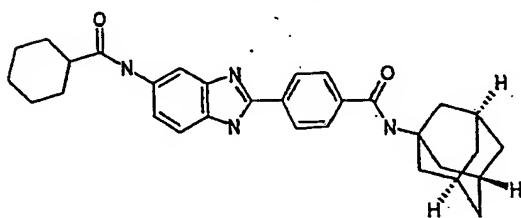
II.44



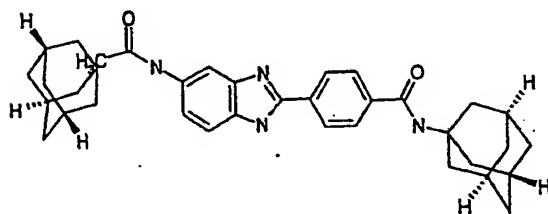
II.45



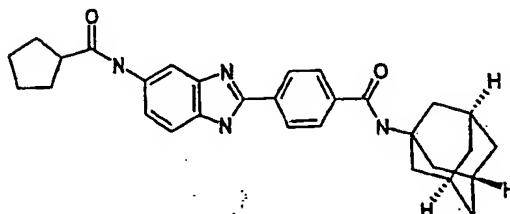
II.46



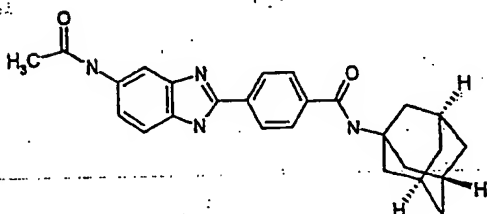
II.53



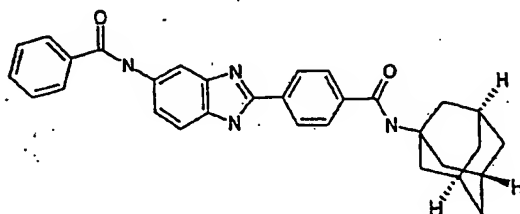
II.54



II.55

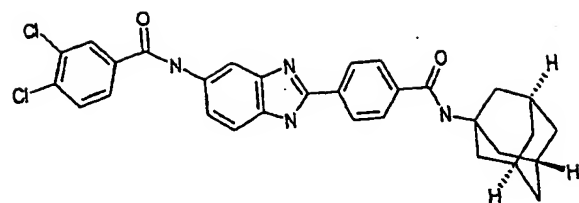


II.56

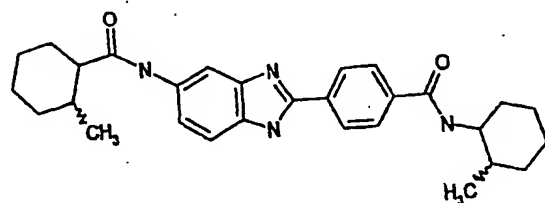


II.57

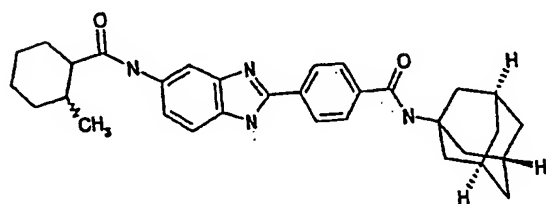




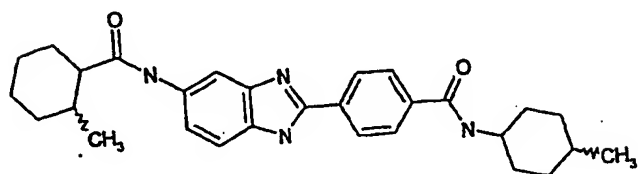
II.58



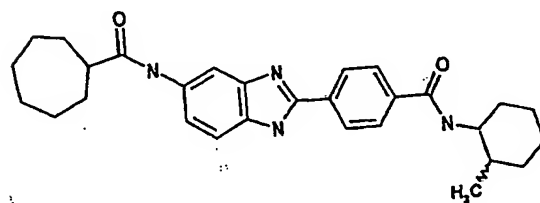
II.60



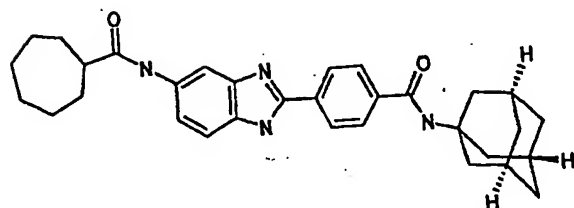
II.63



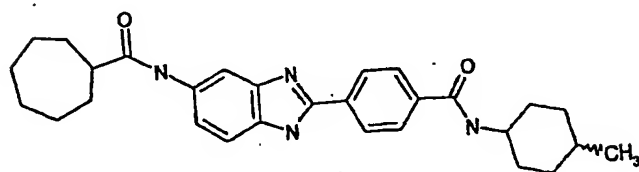
II.65



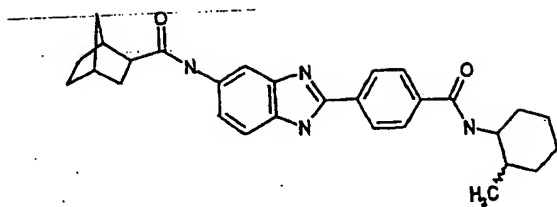
II.68



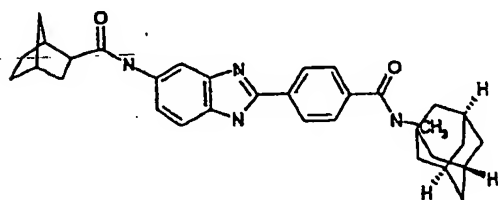
II.71



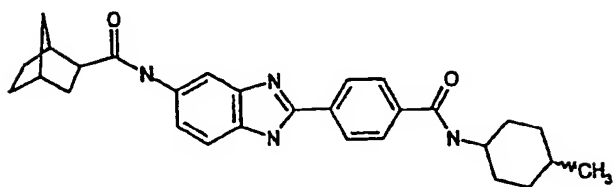
II.73



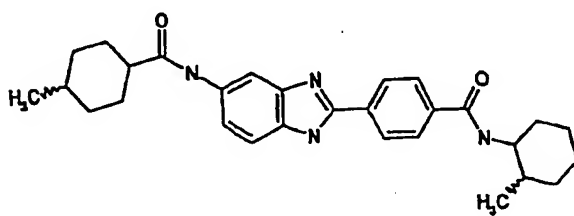
II.76



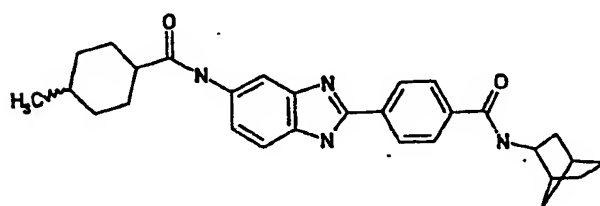
II.79



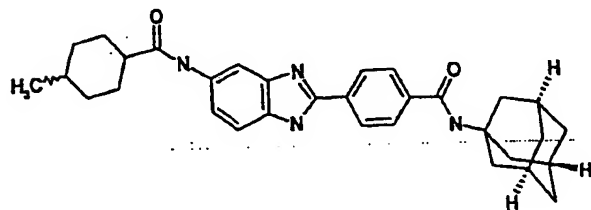
II.81



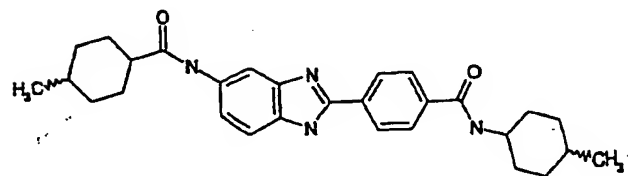
II.84



II.85

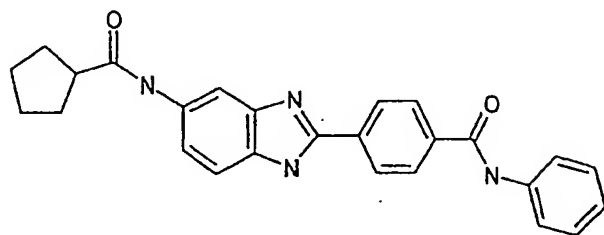


II.87

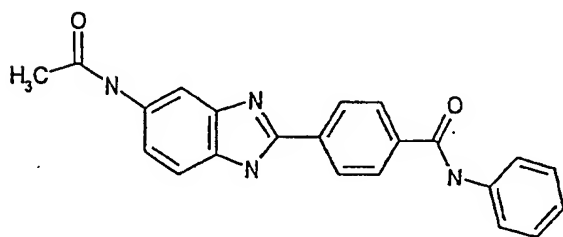


II.89

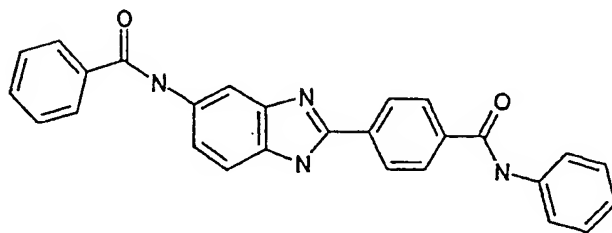
28. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



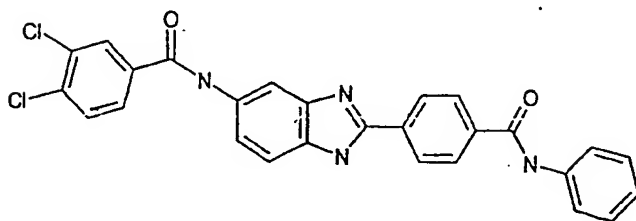
II.13



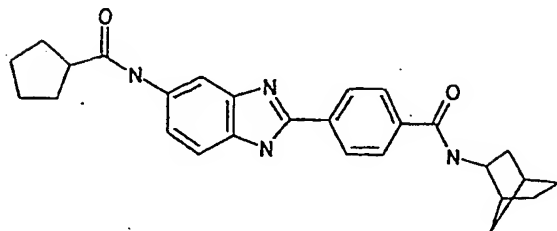
II.14



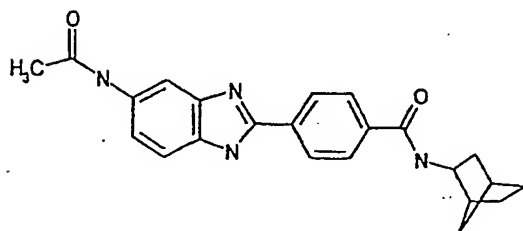
II.15



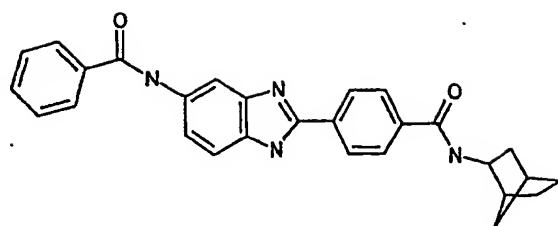
II.16



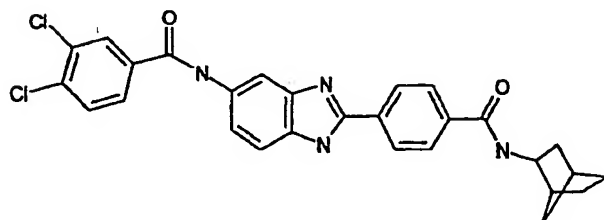
II.25



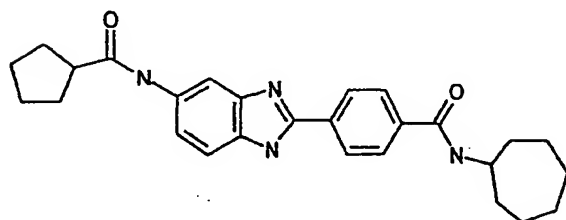
II.26



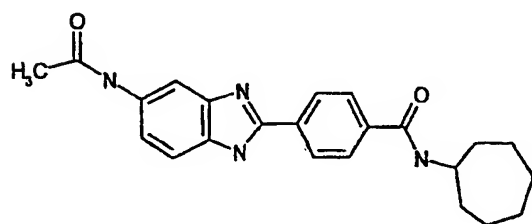
II.27



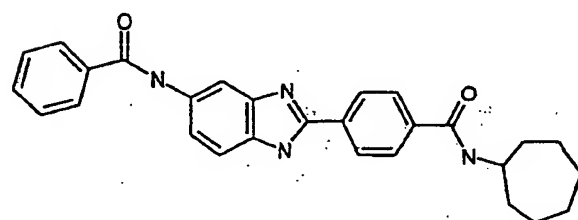
II.28



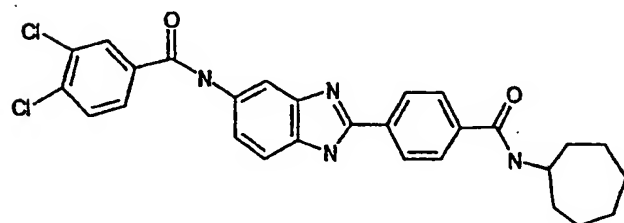
II.31



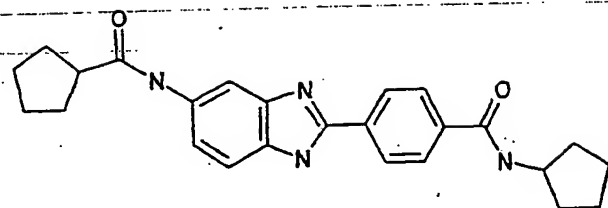
II.32



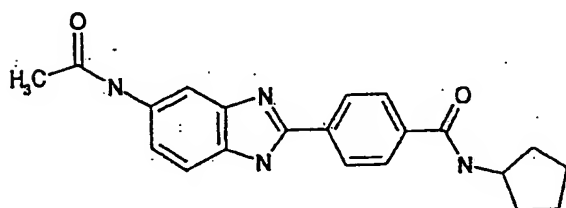
II.33



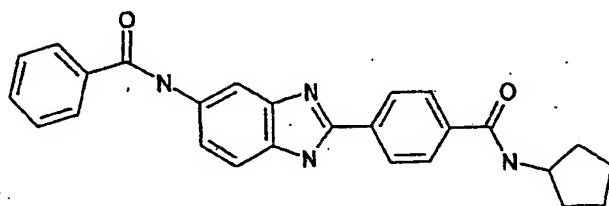
II.34



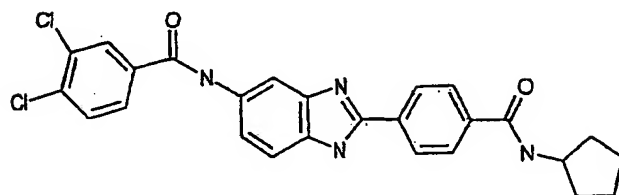
II.37



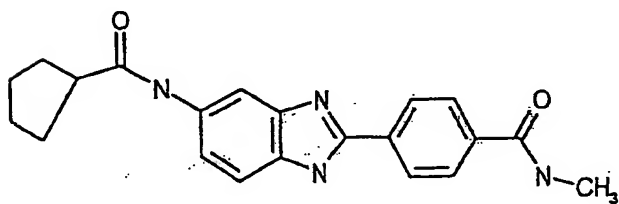
II.38



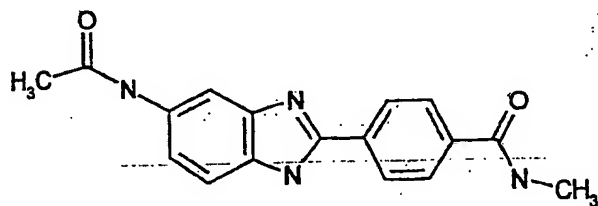
II.39



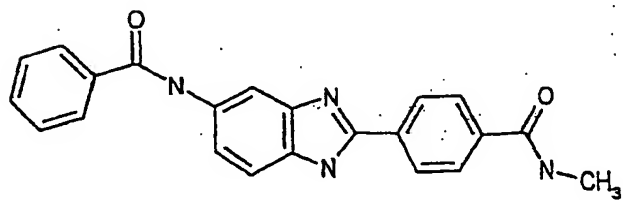
II.40



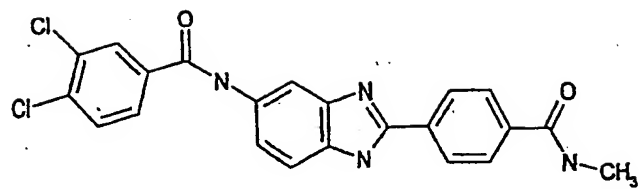
II.49



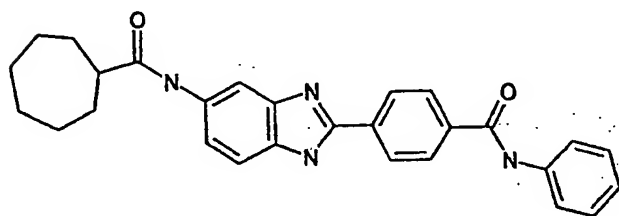
II.50



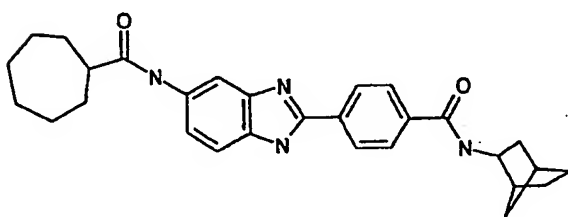
II.51



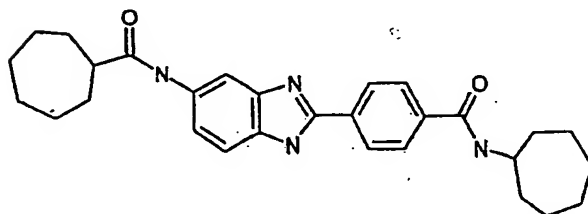
II.52



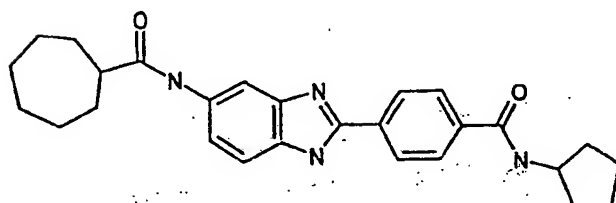
II.67



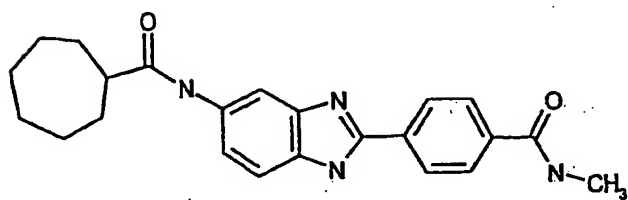
II.69



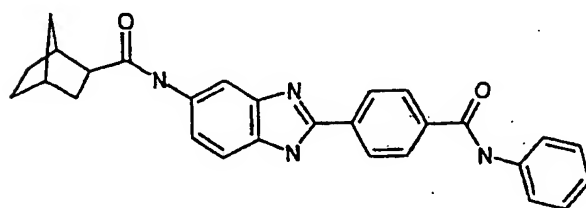
II.70



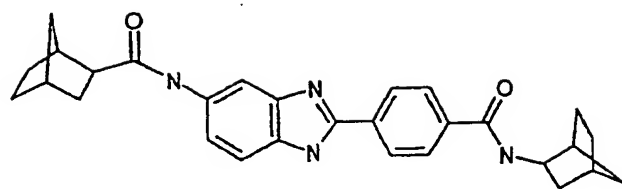
II.72



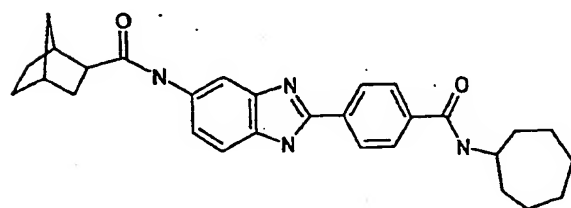
II.74



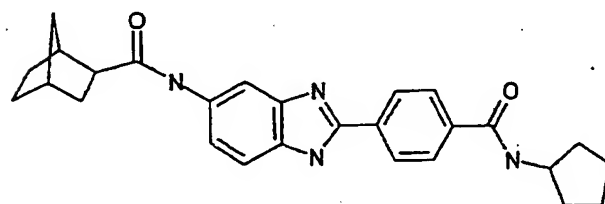
II.75



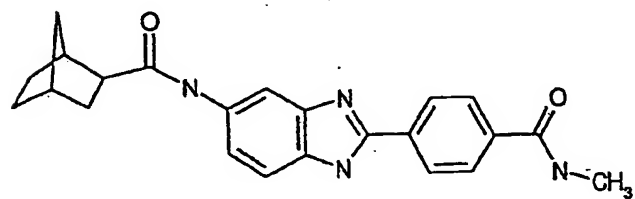
II.77



II.78

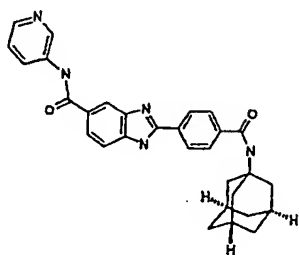


II.80

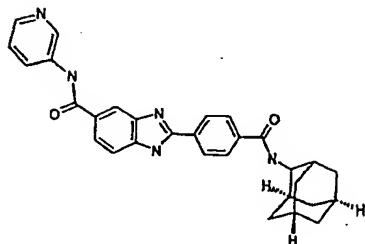


II.82

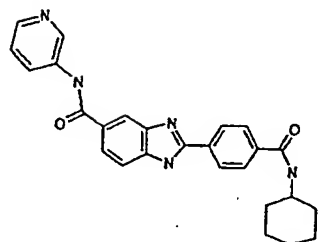
29. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



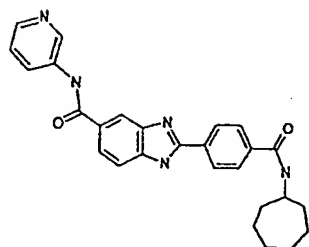
III.97



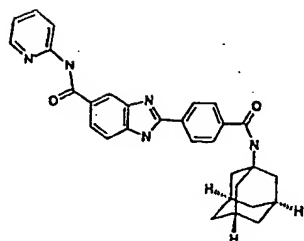
III.98



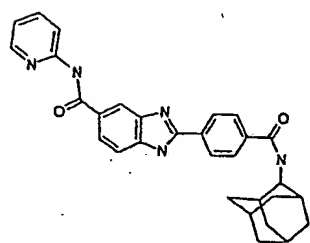
III.99



III.100

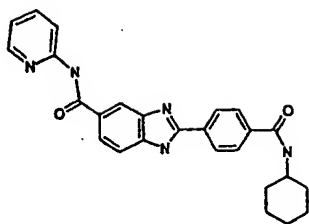


III.144

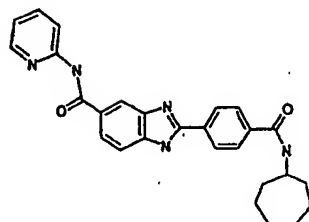


III.145

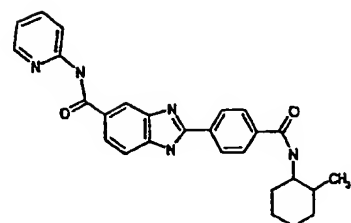




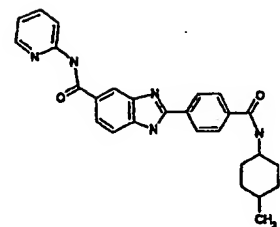
III.146



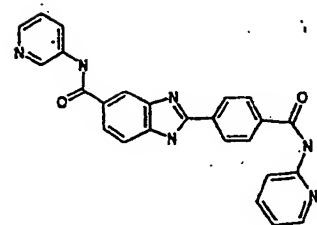
III.147



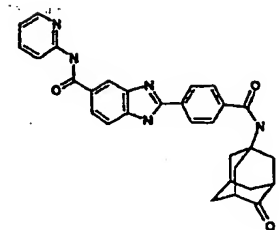
III.148



III.149

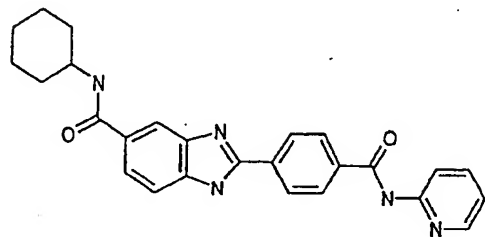


III.152

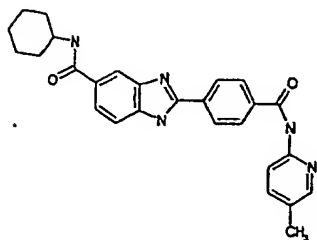


III.154

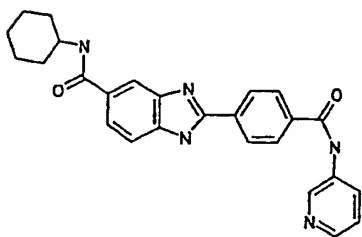
30. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



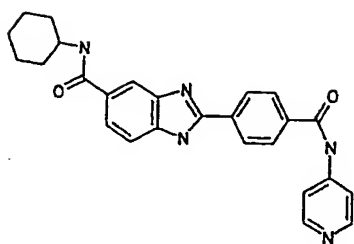
III.15



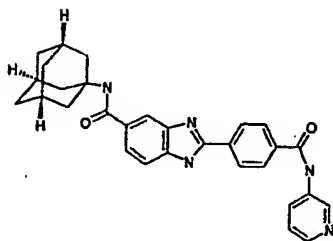
III.28



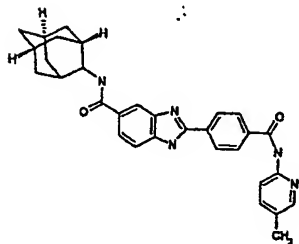
III.29



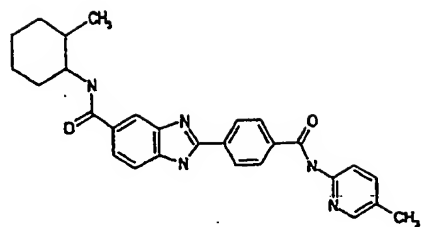
III.32



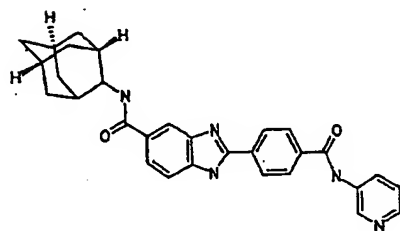
III.36



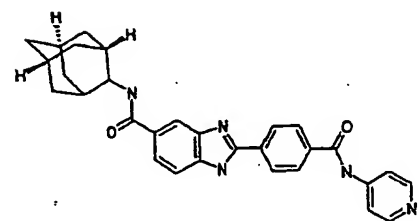
III.39



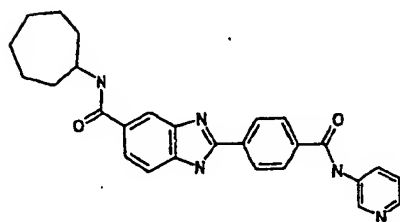
III.47



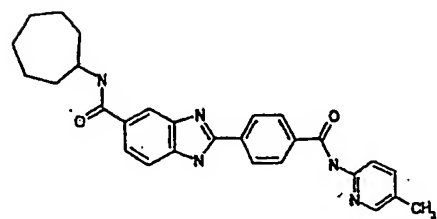
III.48



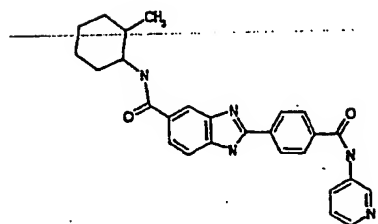
III.49



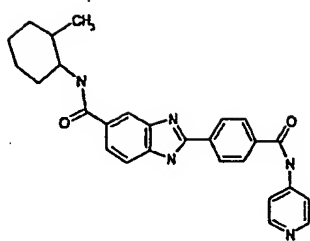
III.56



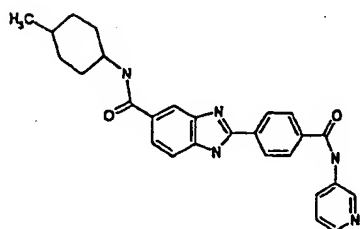
III.57



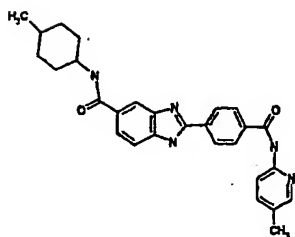
III.60



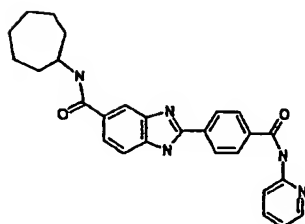
III.61



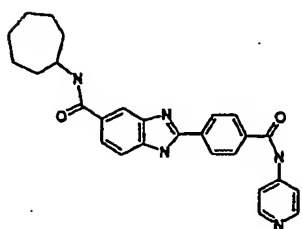
III.63



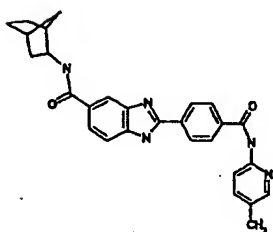
III.80



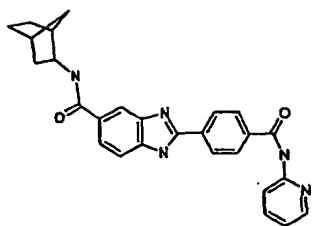
III.95



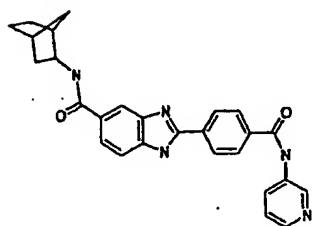
III.96



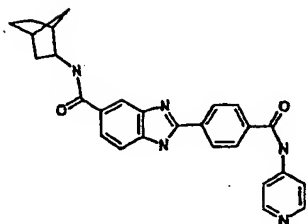
III.123



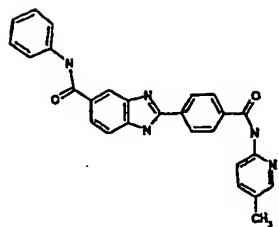
III.127



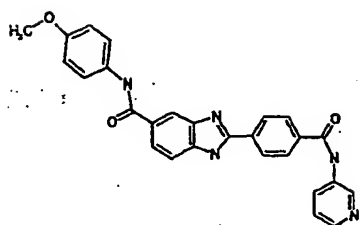
III.128



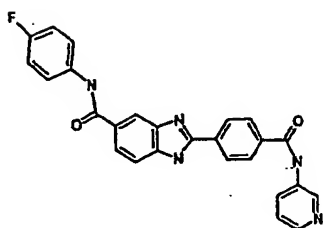
III.129



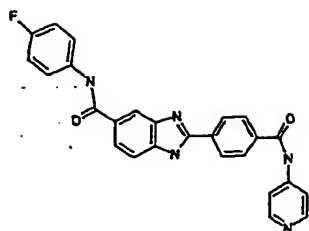
III.130



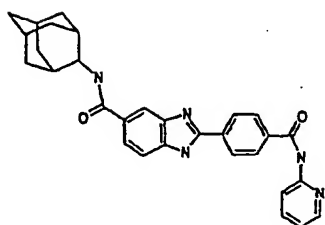
III.134



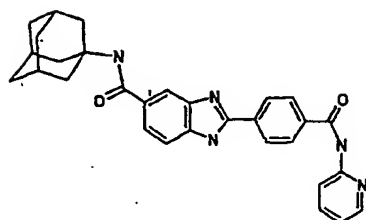
III.137



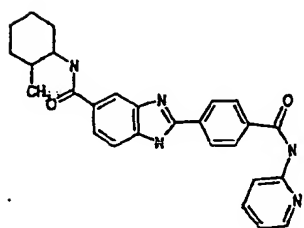
III.138



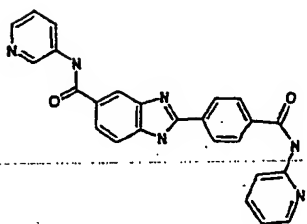
III.139



III.142

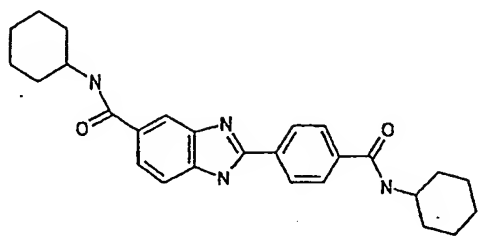


III.151

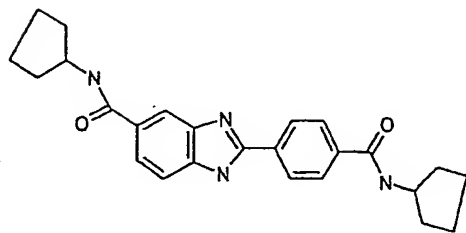


III.152

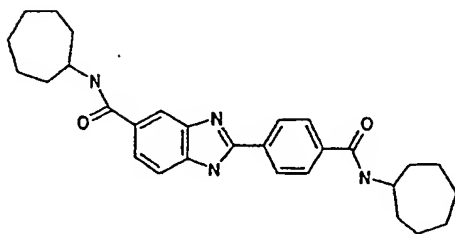
31. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自:



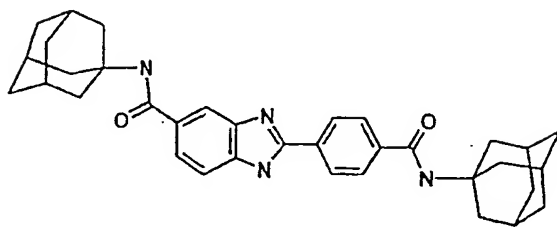
III.1



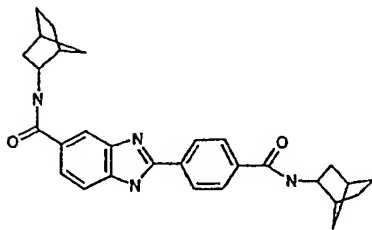
III.2



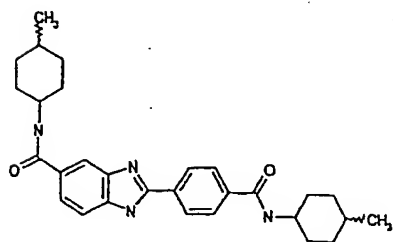
III.3



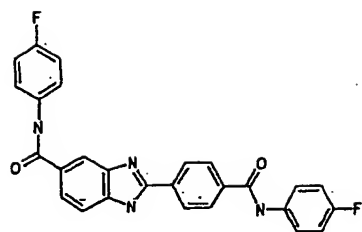
III.4



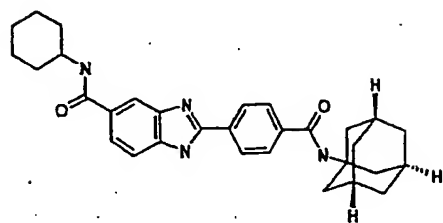
III.5



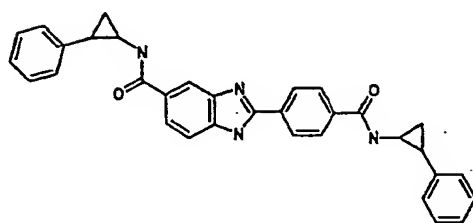
III.6



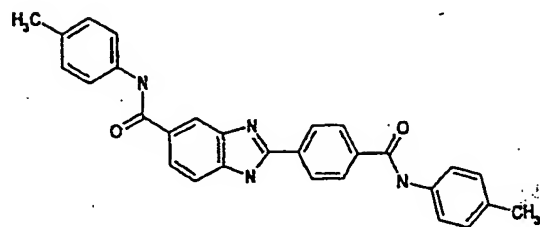
III.7



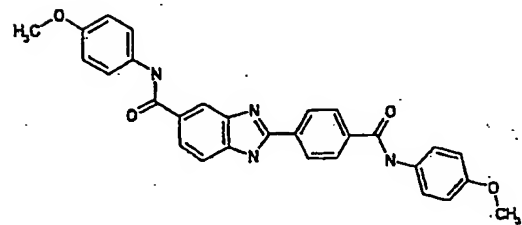
III.8



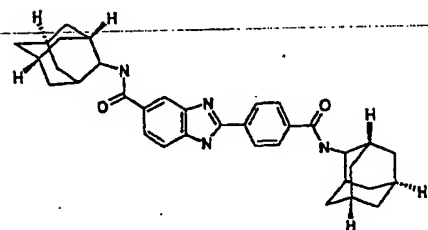
III.9



III.10

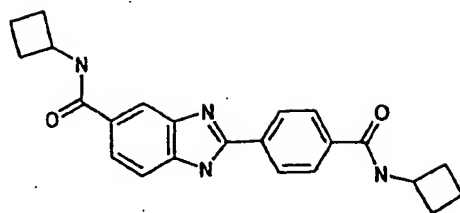


III.11

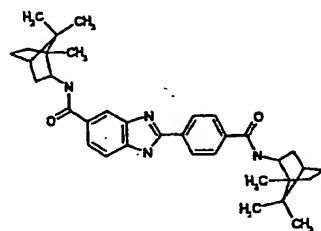


III.12

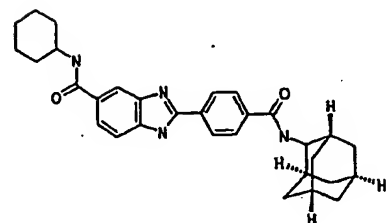




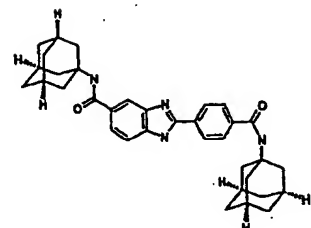
III.13



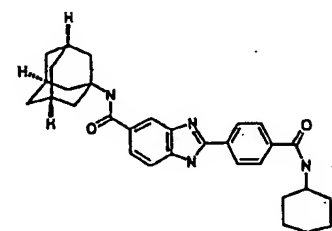
III.14



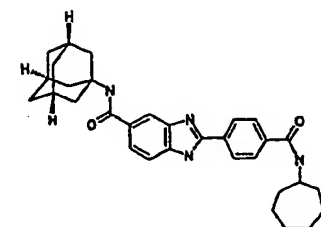
III.16



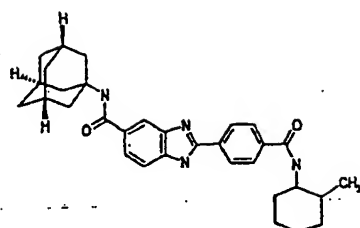
III.17



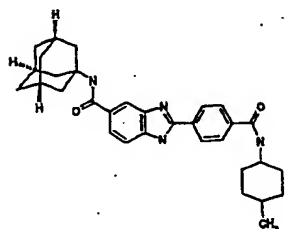
III.18



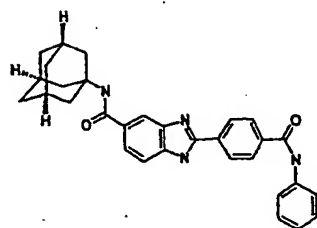
III.19



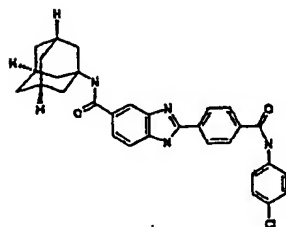
III.20



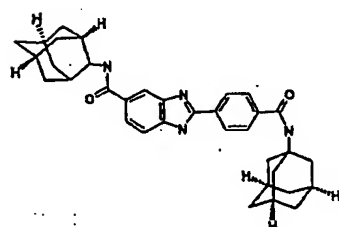
III.21



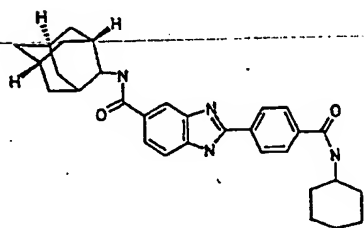
III.22



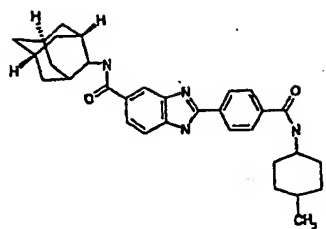
III.23



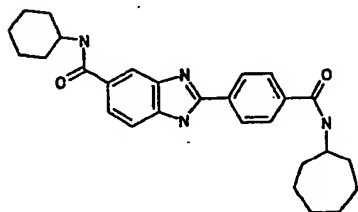
III.24



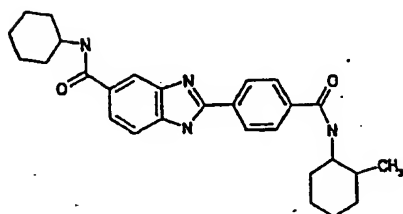
III.25



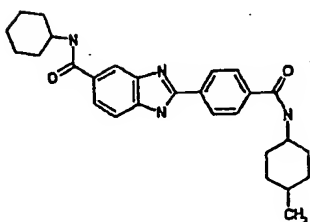
III.26



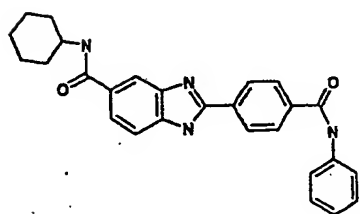
III.27



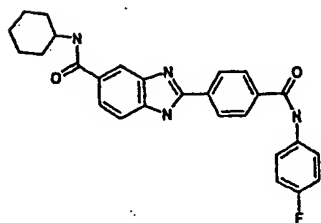
III.30



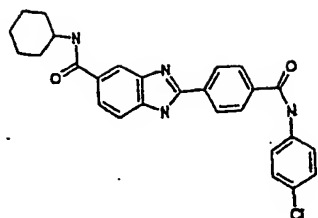
III.31



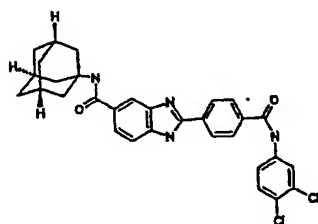
III.33



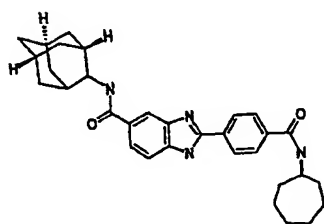
III.34



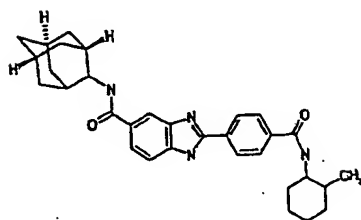
III.35



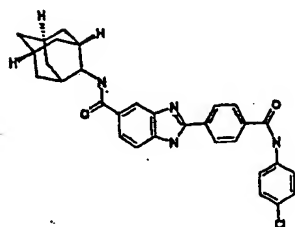
III.37



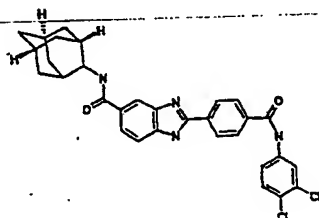
III.38



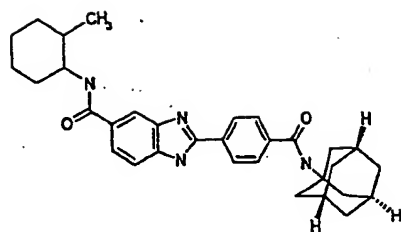
III.40



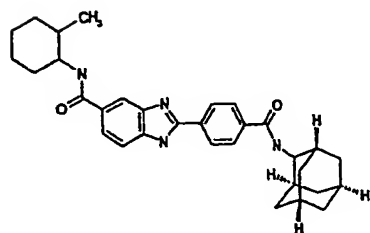
III.41



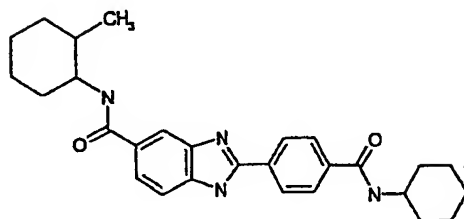
III.42



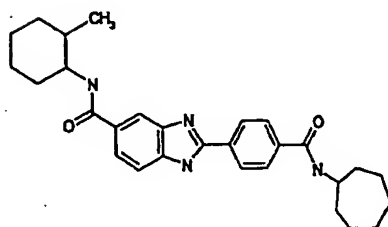
III.43



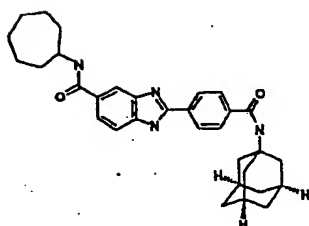
III.44



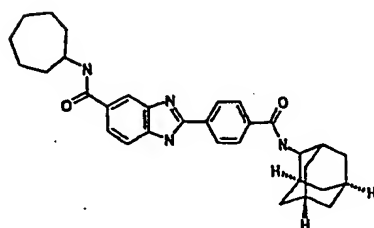
III.45



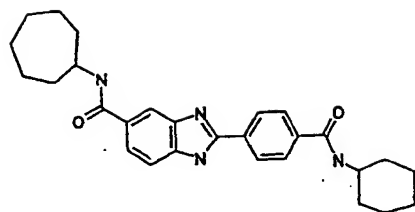
III.46



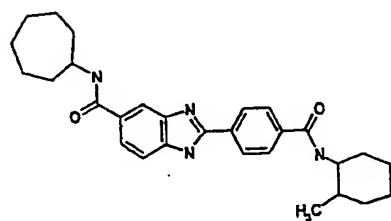
III.50



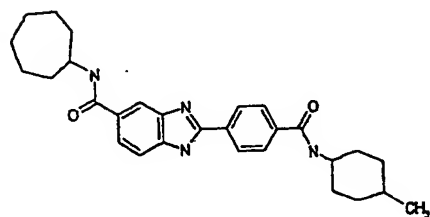
III.51



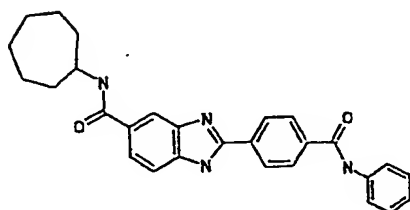
III.52



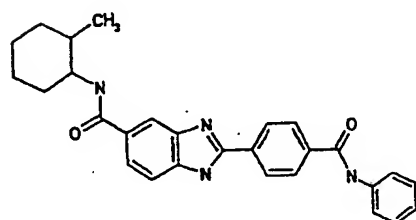
III.53



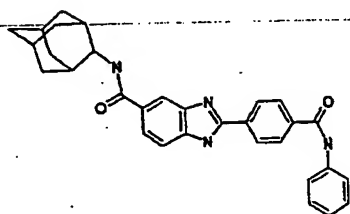
III.54



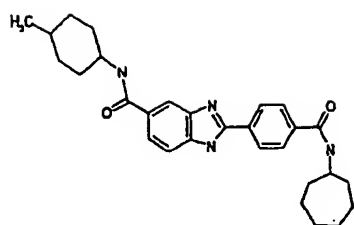
III.55



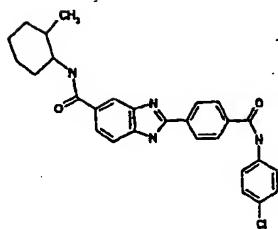
III.58



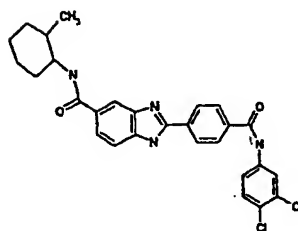
III.59



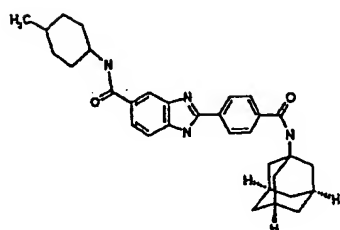
III.62



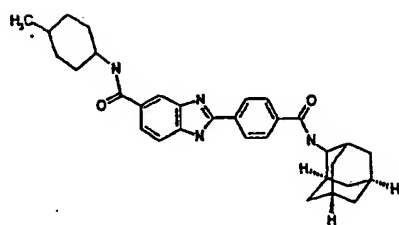
III.64



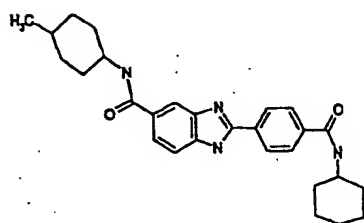
III.65



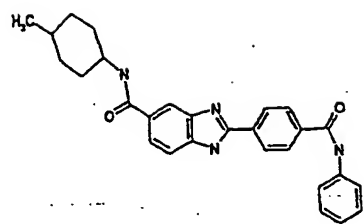
III.66



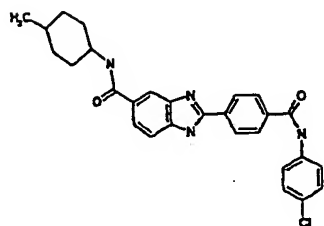
III.67



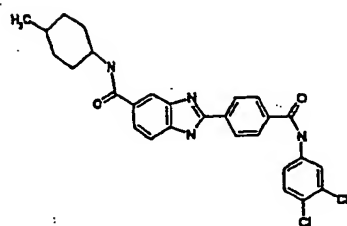
III.68



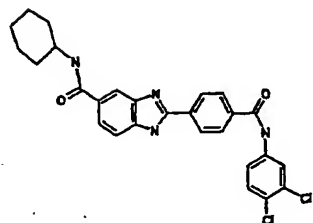
III.69



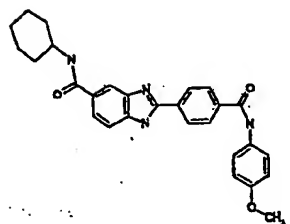
III.70



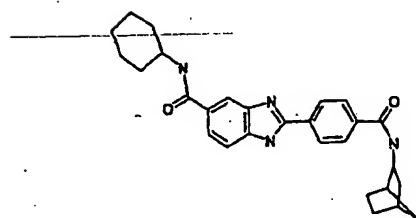
III.71



III.72

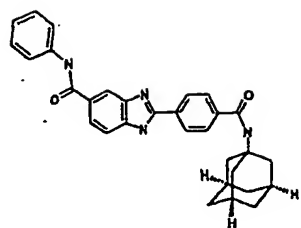


III.73

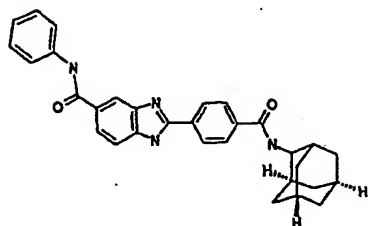


III.74

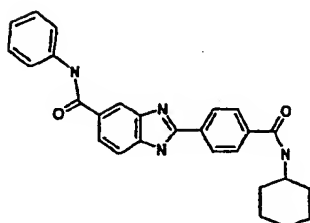




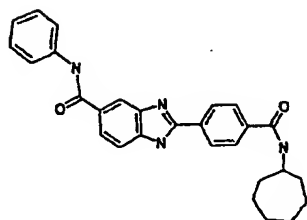
III.75



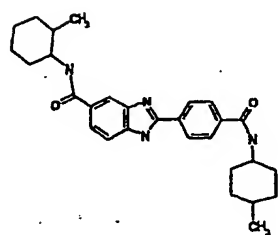
III.76



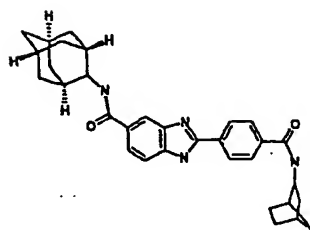
III.77



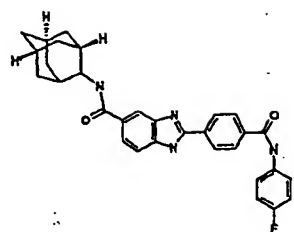
III.78



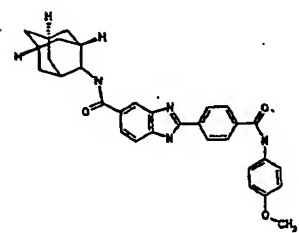
III.79



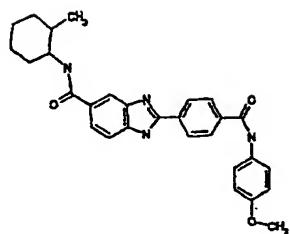
III.81



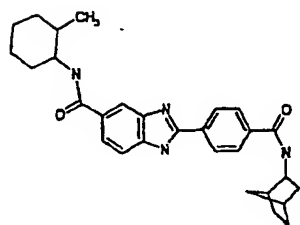
III.82



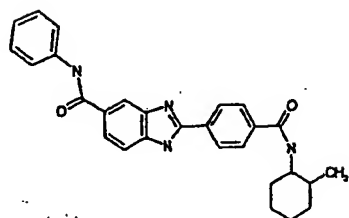
III.83



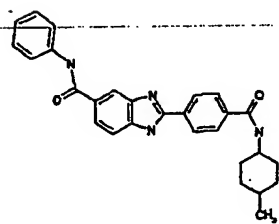
III.84



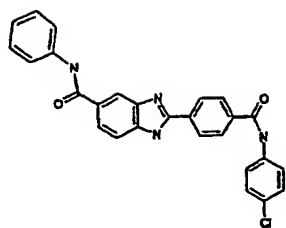
III.85



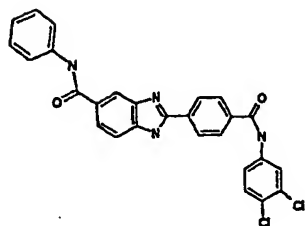
III.86



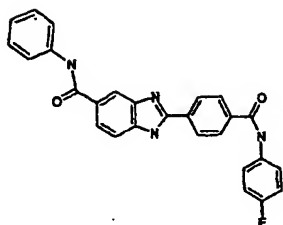
III.87



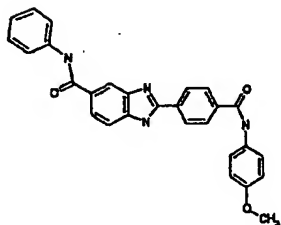
III.88



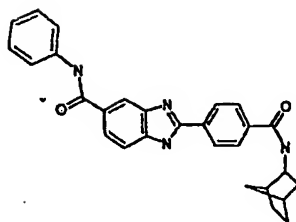
III.89



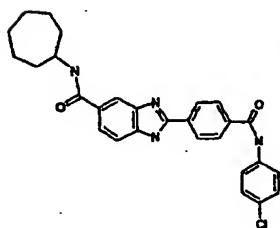
III.90



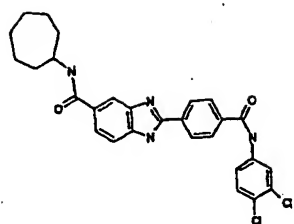
III.91



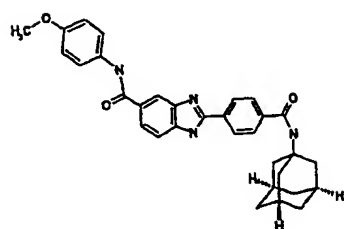
III.92



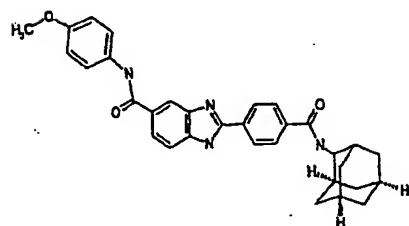
III.93



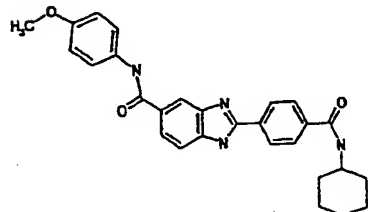
III.94



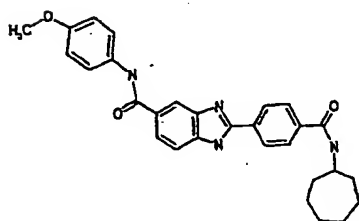
III.101



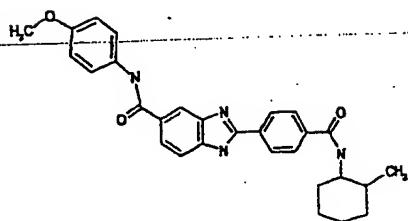
III.102



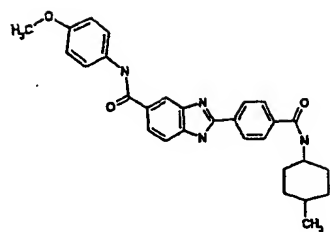
III.103



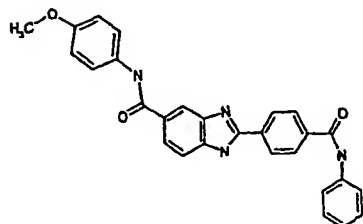
III.104



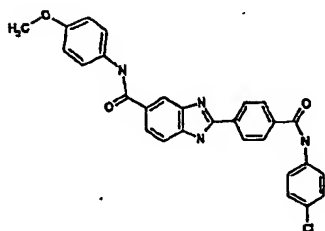
III.105



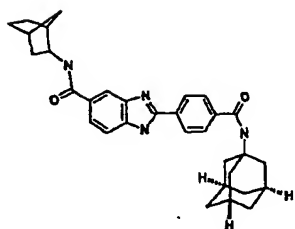
III.106



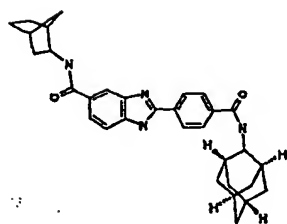
III.107



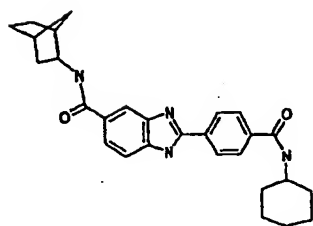
III.108



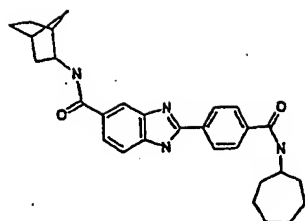
III.109



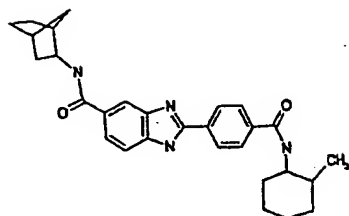
III.110



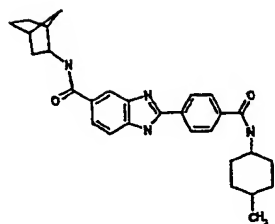
III.111



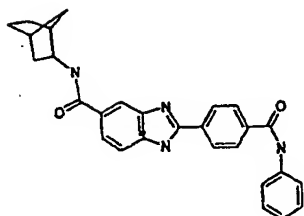
III.112



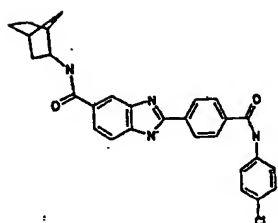
III.113



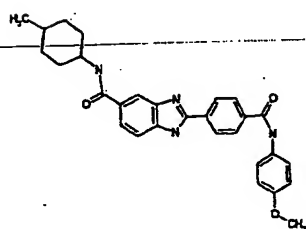
III.114



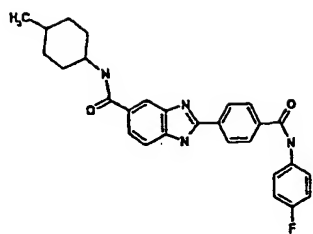
III.115



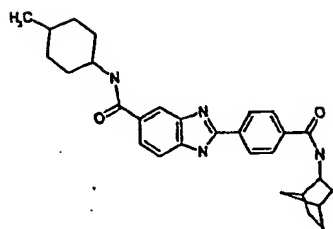
III.116



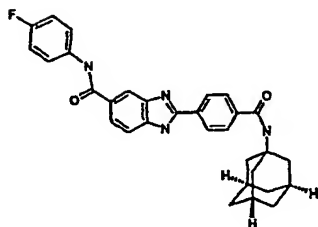
III.117



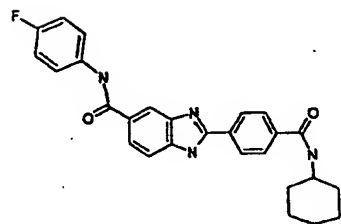
III.118



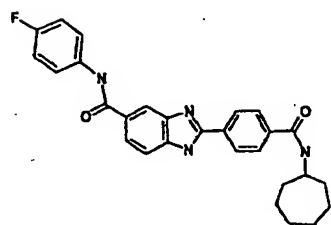
III.119



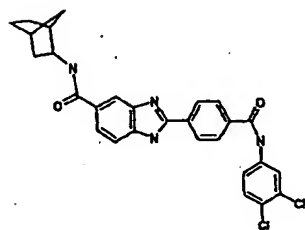
III.120



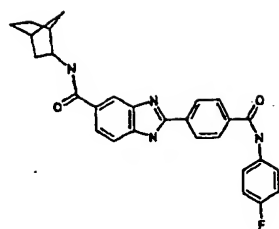
III.121



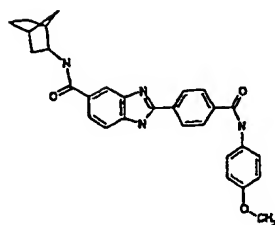
III.122



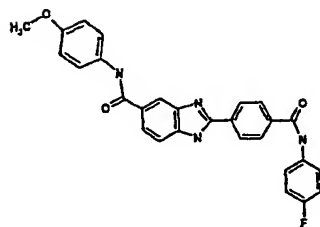
III.124



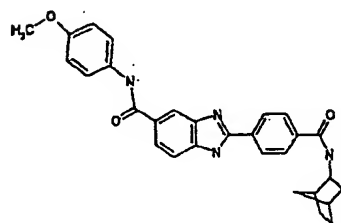
III.125



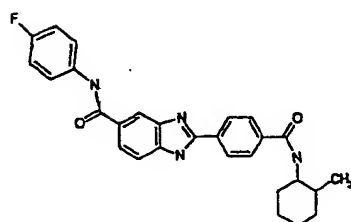
III.126



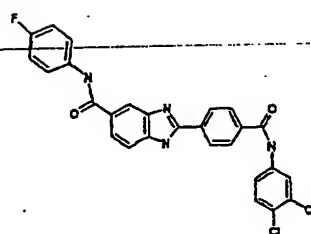
III.131



III.132

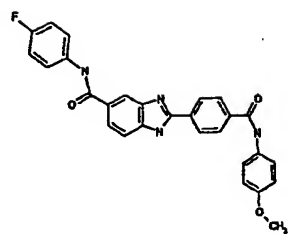


III.133

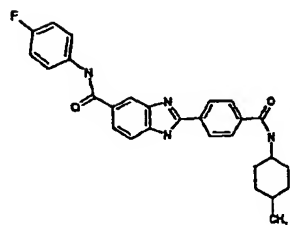


III.135

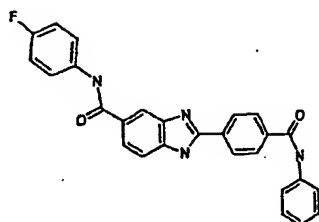




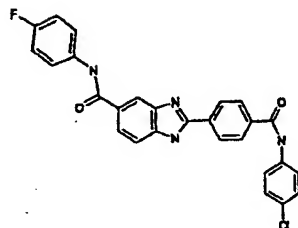
III.136



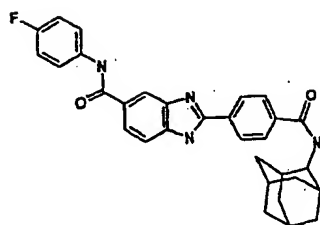
III.140



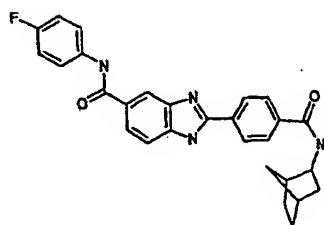
III.141



III.143

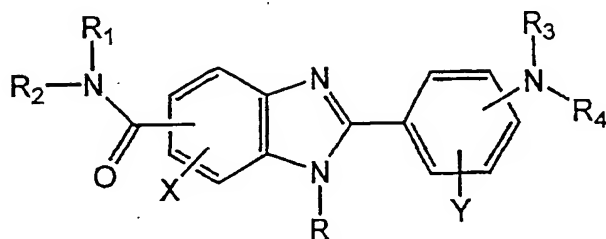


III.150



III.153

## 32. 一种制备具有下式的化合物或其盐的方法:



种类 I

其中 R 选自 H,  $C_1-C_5$  烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述  $C_1-C_5$  烷基选自直链、支链或环烷基;

10 其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

15 其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ ,  $COOR'$ ,  $COR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  和  $CONR'R'$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和  $COR'$ ;

20 其中  $R'$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

25 其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COOR''$ , CHO 和  $COR''$ ; 和

其中  $R''$  为  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述  $C_1-C_8$  烷基选自直链、支链或环烷基,

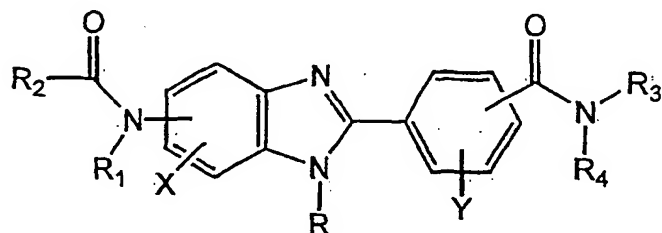
其中所述方法包括:

将 3,4-二氨基苯甲酸与 4-硝基苯甲醛反应, 产生第一中间体或其盐;

30 胺化所述第一中间体或其盐, 产生第二中间体或其盐;

还原所述第二中间体或其盐，产生第三中间体或其盐；和  
酰化所述第三中间体或其盐，得到所述化合物或其盐。

33. 一种制备具有下式的化合物或其盐的方法：



种类 II

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基；

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫；

其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR', COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR' 和 CONR'R'；

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR'；

其中 R' 选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫；

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''；和

其中 R'' 为 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基,

其中所述方法包括：

将 4-硝基-1,2-苯二胺与 4-甲酰基苯甲酸烷基酯反应, 产生第一中间体或其盐;

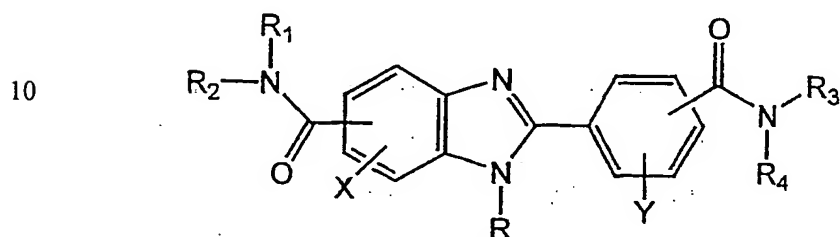
用碱的水溶液处理所述第一中间体或其盐, 产生第二中间体或其盐;

胺化所述第二中间体或其盐, 产生第三中间体或其盐;

5 还原所述第三中间体或其盐, 产生第四中间体或其盐; 和

酰化所述第四中间体或其盐, 得到所述化合物或其盐。

34. 一种制备具有下式的化合物或其盐的方法:



种类 III

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

20 其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR', COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR' 和 CONR'R';

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

25 其中 R' 选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

30 其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>,

$\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COOR}''$ ,  $\text{CHO}$  和  $\text{COR}''$ ; 和

其中  $\text{R}''$  为  $\text{C}_1$ — $\text{C}_8$  烷基, 其中所述  $\text{C}_1$ — $\text{C}_8$  烷基选自直链、支链或环烷基,

其中所述方法包括:

- 5 将 3,4-二氨基苯甲酸与 4-硝基苯甲醛反应, 产生第一中间体或其盐;  
用选自无机酰基卤、有机酰基氯或混合的酐的物质处理所述第一中间体或其盐, 产生第二中间体或其盐;  
胺化所述第二中间体或其盐, 产生第三中间体或其盐;  
用碱的水溶液处理所述第三中间体或其盐, 产生第四中间体或其盐;
- 10 35. 胺化所述第四中间体或其盐, 得到所述化合物或其盐。

# 说明书

## 调控免疫球蛋白 E 及抑制细胞增殖的苯并咪唑化合物

5

### 技术领域

本发明涉及对过敏原的反应的 IgE 的小分子抑制剂，其用于治疗过敏和/或哮喘或任一其它因 IgE 而致病的疾病。本发明还涉及作为细胞增殖抑制剂的小分子，它们可作为抗癌剂。

10

### 背景技术

#### 过敏和哮喘

估计在美国约一千万个人(约为人口的 5%)患有哮喘，其在美国哮喘治疗预计成本超过六十亿。大约 25%的哮喘患者会有紧急状况需要住院治疗，而其中哮喘最大单项直接医学支出是为住院病人医院服务(急诊护理)，该费用大于十六亿。此外，处方药物治疗费用在 1985 和 1990 年之间增加 54%而亦高达约十一亿(Kelly, Pharmacotherapy 12: 13S-21S(1997))。

根据国民行动医疗保健调查，全部行动医疗护理的出访中的 1%是起因于哮喘，而且哮喘疾病一直是使孩子们无法到学校的主要起因。尽管对疾病过程了解的改进和更好药品的出现，哮喘的发病率和死亡率持续在美国和全球各国上升(美国健康和人类服务部；1991 出版号 91-3042)。因此，哮喘是一项重要公共卫生问题。

哮喘发作一连串阶段的病理生理过程可被分成二个主要阶段，都有支气管狭窄的特征，其导致喘息，胸部紧缩和呼吸困难。其中，这第一或早期阶段哮喘反应是经由过敏原、刺激物或运动所触发引起。过敏原交联的免疫球蛋白 E(IgE)分子连结至肥大细胞的受体，致使其释放许多事前形成的炎症介质，包括组胺。其它引发物包括在运动后气道组织渗透性的改变或吸入寒冷及干的空气。随后的第二或后期的反应特征在于

活化的嗜酸细胞和其他的炎症细胞渗入气道组织，上皮的剥脱(desquamation)和气道有极粘的粘液出现。炎症反应的损害使该气道“准备启动”或敏感化，而使极小引发物即足以引发之后的哮喘症状。

许多药物是对缓和哮喘治疗有效；然而，它们的功效却显著不同。

- 5 短效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂，包括特布他林和沙丁胺醇，一直是哮喘治疗常用药，主要是针对初期症状，作为支气管扩张药。新型长效 $\beta_2$ -激动剂，包括沙美特罗和福莫特罗，可以减低后期的支气管狭窄诱因。然而，因为该 $\beta_2$ -激动剂不具有明显的抗炎能力，故对支气管反应过度(hyperreactivity)并无效用。

- 10 其他多种的药品针对哮喘早或晚期的特定症状。例如，抗组胺药如氯雷他定，抑制早期组胺-介导的炎症反应。某些新型抗组胺药，诸如氮卓斯汀和酮替芬，可以兼顾抗炎和微弱支气管扩张效果，但是目前在哮喘治疗还没有明确功效。磷酸二酯酶抑制剂，如茶碱/黄嘌呤，可能减弱后期炎症反应，但是没有证据显示其能减少支气管反应过度。
- 15 抗胆碱能药，如异丙托溴铵，其用于急性哮喘抑制严重支气管收缩，但对早或晚期炎症并无效果，亦对支气管反应过度无影响，因此，实质上不能用于慢性症状治疗。

- 20 皮质类固醇药色甘酸二钠(cromolyn)，如布地奈德，是最强有力的抗炎剂。炎症介质释放抑制剂，如色甘酸二钠(cromolyn)和奈多罗米，是通过稳定肥大细胞，并由此抑制后期对过敏原的炎症反应。如此，色甘酸二钠(cromolyn)和奈多罗米，以及皮质类固醇药色甘酸二钠(cromolyn)，都可以通过将对呼吸道因炎症的损伤减到最小限度，从而减低支气管反应过度。不幸地，这些抗炎症剂并不会帮助支气管扩张。

- 25 目前有开发出几种针对哮喘性炎症特定方面的新型药物。例如，白三烯受体拮抗剂(ICI-204,219, accolate)，是特异性抑制白三烯-介导作用。有证据暗示白三烯涉及呼吸道炎症与支气管狭窄。

尽管目前有很多种治疗哮喘的药物，但是其主要用于缓和治疗和/或有重要副作用。因此，目前亟需新的治疗方是针对其起因，而非症状征候。哮喘和过敏都与 IgE-介导机制有关。已知一般过敏的起因，特别

是过敏性哮喘的起因,是与 IgE 生成过量有关(见 Duplantier 和 Cheng, Ann. Rep. Med. Chem. 29: 73—81(1994))。如此,降低 IgE 水平的化合物可能对治疗哮喘和过敏的成因有效。

目前没有任何治疗可消除过量循环的 IgE。降低血浆中 IgE 可能减  
5 低过敏反应的假说,已经经由最近利用嵌合抗 IgE 的抗体 CGP—51901  
和人重组单克隆抗体 rhuMAB—E25 的临床结果所证实。事实上,三家公司 Tanox 生物系统公司、Genentech 有限公司和 Novartis AG 已合作开发人抗-IgE 的抗体(见 BioWorld@Today; 2 月 26 日; 1997, p.2),其通过中和过量 IgE 以治疗过敏和哮喘。Tanox 已经成功试验该抗-IgE 抗体 CGP  
10 —51901,在一个有 155-病人的 II 期试验中,其降低过敏鼻炎鼻征候的程度和持续时间(Scrip # 2080, Nov24; 1995; p.26)。Genentech 最近公开了重组人单株抗体 rhuMAB—E25 在 536 患者的 II / III 期试验中的阳性结果(BioWorld@Today; 11 月 10 日, 1998, p.1)。该抗体 rhuMAB—E25,与安慰剂相较,经由注射施用(如需要最高剂量 300mg, 每 2 到 4 星期)  
15 可降低病人在其间需要的其它“营救”药品的量(如抗组胺和减充血剂)达 50%。最近,在科罗拉多丹佛市的国家犹太医学和研究中心的亨利医生等,公开了施用 rhuMAB—25 于中至重度哮喘病人(317 病人 12 周,每二个星期静脉注射)的临床结果,结论为该药品是“将是一大突破”(新英格兰医药志; 12 月 23 日; 1999)。该产品的生物许可应用(BLA)已在 2000  
20 年 6 月共同由 Novartis 药品、Tanox 公司和 Genetech 有限公司送到 FDA。其抗-IgE 抗体试验的阳性结果建议针对 IgE 向下-调节(down-regulation)的治疗战略可能是有效的。

### 癌和过度增殖疾病

细胞增殖是一正常过程,是大多生物过程中极重要的正常的功能。  
25 细胞增殖发生于所有活的有机体,并涉及两个主要过程:核分裂(有丝分裂)和细胞质分裂(胞质分裂)。因为有机体是不停地成长并置换细胞,故细胞增殖是健康细胞所必要的。而正常的细胞增殖能力被打乱会导致各种混乱。例如:细胞过度增殖可能导致牛皮癣,血栓形成,动脉硬化症,冠状心脏病,心肌梗塞,中风,平滑肌赘生物,子宫纤维性或纤维瘤,  
30 和脉管移植和移植器官的闭塞性疾病。不正常细胞增殖多与肿瘤和癌形



成有密切关联。

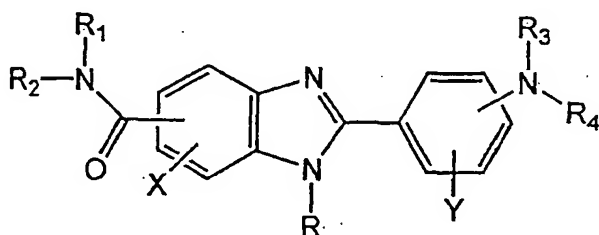
癌症是重大疾病，在美国和国际上亦是一个常见致死原因。实际上，癌在美国是第二致死原因。依照国民健康局(NIH)，治癌年度成本是大概 1070 亿，其中包括 370 亿直接医学费用，110 亿由于疾病丧失生产力的间接费用，和 590 亿由于过早死亡而丧失生产力的间接的费用。毫无疑问，相当可观努力已投注到发展新治疗和预防方法以克服此种疾病。

现在，癌症主要是以一结合外科，放疗和化疗的方法来治疗。化疗涉及使用的化学药剂来抑制癌细胞的复制和新陈代谢。现在所使用治疗癌症的化疗药物可分为五大类：天然物及其衍生物；anthacyclines；烷化剂；抗增殖药和激素类药物。

本发明的一个实施方案公开了调控 IgE 并抑制细胞增殖的苯并咪唑化合物。苯并咪唑化合物是本领域已知的，例如见于欧洲专利第 719,765 号和美国专利第 5,821,258 号。但是，这两篇文献仅公开了含有对 DNA 起作用的活性成分的化合物。且构造上不同于本发明的苯并咪唑衍生物。现有技术的化合物烷基化 DNA，但在文献中没有暗示苯并咪唑化合物可调控 IgE 或抑制细胞增殖。并且，两文献所提及的化合物被描述为抗癌药、抗病毒药或抗微生物药。以前并没有认识到本发明的苯并咪唑化合物的抗-过敏或抗-哮喘的性质。此外，在描述苯并咪唑化合物的抗癌性质时，该些文献公开为 DNA 烷化剂的化疗药物。并没有公开应用本发明化合物抑制细胞增殖。

## 发明概述

本发明公开了几种对过敏原或其它刺激物反应的 IgE 进行下调节 (down-regulating) 有活性的化合物。一种被公开用于治疗与过量的 IgE 水平 / 或异常细胞增殖相关的病症的化合物具有下式结构：



类别 I

其中 R 选自 H,  $C_1-C_5$  烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述  $C_1-C_5$  烷基选自直链、支链或环烷基;

其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ ,  $COOR'$ ,  $COR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  和  $CONR'R'$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和  $COR'$ ;

其中  $R'$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COOR''$ , CHO 和  $COR''$ ; 和

其中  $R''$  为  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述  $C_1-C_8$  烷基选自直链、支链或环烷基。

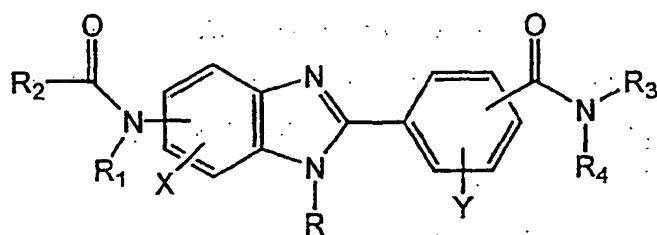
上述类别的化合物可以含有多环脂肪族基团, 其选自金刚烷基(adamantly), 双环庚基, 樟脑基, 双环[2,2,2]辛烷基和降冰片基(norbornyl)。

上述类别的化合物可以含有杂芳基和取代的杂芳基, 其选自吡啶, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 嘧啶, 吡嗪, 呋喃, 噻吩, 异噻唑, 吡咯, 哒嗪, 1,2,3-三嗪, 1,2,4-三嗪, 1,3,5-三嗪, 吡唑, 咪唑, 吡啶, 喹啉, 异喹啉, 苯并噻吩(benzothiophenes), 苯并呋喃, 对噻嗪, 吡喃, 色烯, 吡咯烷, 吡唑烷, 咪唑烷, 吗啉, 硫代吗啉, 以及相应的杂环。

按照本发明, 还公开了类别 I 的特定化合物。该些化合物被标示为化合物 I.1 到 I.192, 它们代表性的结构在下面进行描述。

按照本发明, 还公开了用于治疗与过量的 IgE 水平和 / 或异常细胞

增殖相关的病症的另一种化合物。该化合物具有下式结构：



类别 II

其中 R 选自 H,  $C_1-C_5$  烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述  $C_1-C_5$  烷基选自直链、支链或环烷基;

其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ ,  $COOR'$ ,  $COR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  和  $CONR'R'$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和  $COR'$ ;

其中  $R'$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COOR''$ , CHO 和  $COR''$ ; 和

其中  $R''$  为  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述  $C_1-C_8$  烷基选自直链、支链或环烷基。

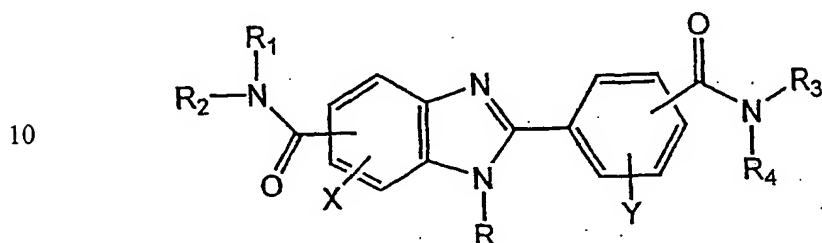
上述类别的化合物可以含有多环脂肪族基团, 其选自金刚烷基, 双环庚基, 樟脑基, 双环[2,2,2]辛烷基和降冰片基。

上述类别的化合物可以含有杂芳基和取代的杂芳基, 其选自吡啶, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 嘧啶, 吡嗪, 呋喃, 噻吩, 异噻唑, 吡咯, 哒嗪,

1,2,3-三嗪, 1,2,4-三嗪, 1,3,5-三嗪, 吡唑, 咪唑, 吡啶, 喹啉, 异喹啉, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 对噻嗪, 吡喃, 色烯, 吡咯烷, 吡啶烷, 咪唑烷, 吗啉, 硫代吗啉, 以及相应的杂环。

按照本发明, 还公开了类别 II 的特定化合物。这些化合物被标示为  
5 化合物 II.1 到 II.90, 它们代表性的结构在下面进行描述。

按照本发明, 还公开了用于治疗与过量的 IgE 水平和 / 或异常细胞增殖相关的病症的另一种化合物。该化合物具有下式结构:



类别 III

其中 R 选自 H,  $C_1-C_5$  烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述  $C_1-C_5$  烷基选自直链、支链或环烷基;

15 其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

20 其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ ,  $COOR'$ ,  $COR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  和  $CONR'R'$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和  $COR'$ ;

25 其中  $R'$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

30 其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COOR''$ , CHO 和  $COR''$ ; 和

其中 R'' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基。

上述类别的化合物可以含有多环脂肪族基团, 其选自金刚烷基, 双环庚基, 樟脑基, 双环[2,2,2]辛烷基和降冰片基。

5 上述类别的化合物可以含有杂芳基和取代的杂芳基, 其选自吡啶, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 嘧啶, 吡嗪, 呋喃, 噻吩, 异噁唑, 吡咯, 哒嗪, 1,2,3-三嗪, 1,2,4-三嗪, 1,3,5-三嗪, 吡唑, 咪唑, 吡啶, 喹啉, 异喹啉, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 对噻嗪, 吡喃, 色烯, 吡咯烷, 咪唑烷, 吗啉, 硫代吗啉, 以及相应的杂环。

10 按照本发明, 还公开了类别 III 的特定化合物。这些化合物被标示为化合物 III.1 到 III.154, 它们代表性的结构在下面进行描述。

对于本文公开的每个化学结构, 为了清楚的目的省略了杂原子上的氢原子。当杂原子上表示为开放的价, 即假设这些原子价是被氢原子填补。

15 本发明还公开了用于治疗哺乳动物的过量 IgE 水平及 / 或异常细胞增殖(即癌)的方法。在一方面, 该方法包括对哺乳动物给药 IgE 抑制量或抗-细胞增殖量的药物制剂, 所述药物制剂来自上述公开的小分子家族的至少一种苯并咪唑化合物。

20 依据治疗方法的一种变化, 小分子的 IgE-抑制化合物可与至少一种其它药物一并施用, 该药物对减少与过敏反应相关的症状有活性。在一实施方案中, 该小分子抑制剂可与至少一种其它的活性成分混合而形成药物组合物。备选地, 该小分子抑制剂可于同时或依照不同的治疗方案与至少一种其它的活性药物共同给药。

25 所述至少一种其它的活性成分可以是选自特布他林和沙丁胺醇的短效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂; 选自沙美特罗和福莫特罗的长效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂; 选自氯雷他定、氮萘斯汀和酮替芬的抗组胺药; 磷酸二酯酶抑制剂, 抗胆碱能药, 皮质类固醇药, 炎症介质释放抑制剂, 或白细胞三烯受体拮抗剂。

30 在另一个实施方案中, 所述苯并咪唑化合物可以与至少一种其它的活性药物共同给药。这些活性药物包括抗真菌药, 抗病毒药, 抗生素,

抗炎药，和抗癌药。抗癌药包括，但是不限于：烷化剂(洛莫司汀，卡莫司汀，链佐星，氮芥，美法仑，尿嘧啶氮芥(uracil nitrogen mustard)，苯丁酸氮芥 环磷酰胺，异环磷酰胺，顺铂，卡铂 丝裂霉素 塞替派 dacarbazine 甲基苄肼，六甲三聚氰胺，三亚乙基密胺，白消安，溴丙哌嗪和邻氯苯对氯苯二氯乙烷)；抗代谢产物(甲氨蝶呤，曲美沙特 喷司他丁，阿糖胞苷，ara-CMP，磷酸氟达拉滨，羟基脲，氟尿嘧啶，氟尿苷，氯去氧腺嘌呤核苷(chlorodeoxyadenosine)，gemcitabine，硫鸟嘌呤，和 6-巯基嘌呤)；DNA 剪切剂(cutter)(博莱霉素 bleomycin)；拓扑异构酶 I 毒素(托泊替康 伊立替康和喜树碱)；拓扑异构酶 II 毒素(柔红霉素，阿霉素，伊达比星，米托蒽醌，替尼泊苷和依托泊苷)；DNA 结合剂(放线菌素和光辉霉素)；和纺锤体毒素(长春碱，长春新碱，诺维本(navelbine)，紫杉醇和多西他赛(docetaxel))。

在另一个实施方案中，本发明的苯并咪唑化合物可以与一种或多种其他的治疗方法结合施用。这些治疗包括，但是不限于：放疗、免疫治疗、基因治疗和外科手术。这些组合治疗可以是同时施用或依次施用。例如，放疗可与苯并咪唑化合物一同施用，或是于苯并咪唑化合物施行之前或之后的任何时间施用。

优选地，以每日分剂量施用大约每日 0.01mg / 每公斤体重到 100mg / 每公斤体重的剂量的该小分子 IgE 抑制剂。

本发明还公开了用于治疗与哺乳动物的过量 IgE 或异常细胞增殖有关的疾病的方法，其包括对哺乳动物给药治疗有效量的药物制剂，所述药剂包含至少一种选自类别 I，类别 II 和 / 或类别 III 的化合物。

本发明提供的方法用于治疗由不需要的、不受控制或异常的细胞增殖(如癌症)介导的疾病和过程，其包括对哺乳动物给药本文公开的苯并咪唑化合物以抑制细胞增殖。该方法特别用于防止或治疗肿瘤形成和发展。在本发明的一个实施方案中，本文公开的化合物和方法特别用于治疗雌激素受体阳性型和雌激素受体阴性型的乳腺癌。

参照下列的详细描述，可以更完全地理解在本发明范围内的其它变化。

## 附图说明

图 1 显示了通过化合物 I.82 对脾脏细胞增殖反应的抑制。脾脏细胞培养是从原生 BALB / c 小鼠所得，在刺激物和药物存在下温育 4 天。将培养物与 3H-胸苷搏动(plused) 4 小时并收获。

5

## 优选实施方案的详细描述

本发明涉及 IgE 的小分子抑制剂，其用于治疗过敏和/或哮喘或任何由 IgE 致病的疾病。该抑制剂可影响 IgE 的合成、活性、释放、代谢、降解，清除和 / 或药理动力性。本发明公开的具体的化合物在体内和体外检测中证实具有抑制 IgE 水平的能力。本发明公开的化合物还用于治疗与异常细胞增殖有关的疾病，包括但不限于：肿瘤发生(tumorigenesis)和其他的增殖疾病诸如癌，炎症疾病和循环性疾病。通过参照下述的体外和体内检测，本领域技术人员可以调控临床治疗方案的发展和最佳化

体外检测

15

该系统开始于体内抗原引发以及测定次生的体外抗体反应。基本的方案对下列参数证明并最优化：引发的抗原剂量，引发后的时间间隔，体外培养的细胞数，体外引发次生的 IgE(和其他的 Ig)反应的抗原浓度，体外允许最佳的 IgE 反应的胎牛血清(FBS)的批次，引发的 CD4+ T 细胞和 hapten-特异性 B 细胞的重要性，和 ELISA 分析对 IgE 的特异性

(Marcelletti 和 Katz, 细胞免疫学 135: 471-489(1991); 在本文引用作为参考)。

20

应用该计划的实际方案采用更全面的分析。BALB / cByj 小鼠 i.p.给予吸附到 4mg 明矾的 10 $\mu$ g 的 DNP-KLH 进行免疫，15 天后处死。切除脾，在组织粉碎机中均化，洗涤两次，保存于补充 10%FBS、100U / ml 青霉素、100 $\mu$ g / ml 链霉素和 0.0005%的 2-巯基乙醇的 DMEM 中。

在存在或不存在 DNP-KLH(10ng / ml)下，建立脾细胞培养物(2-3 百万细胞 / ml、一式四份 0.2ml / 每孔、96 孔培养板)。将测试化合物(2 $\mu$ g / ml 和 50ng / ml)加入到含有抗原的脾脏细胞培养中，在 10%CO<sub>2</sub> 的大气下，在 37°C 下温育 8 天。

25

8 天后收集上清液，并通过 Marcelletti 和 Katz (见上文)描述的特异

30

性同种型-选择性 ELISA 分析的改进方法测定 Ig。该方法备修改为易于高的处理量。通过用 DNP-KLH 或 DNP-OVA 涂覆过夜制备 ELISA 板。用牛血清白蛋白阻断后, 稀释每个培养物上清液的等份(1: 4, 用含有 BSA、叠氮化钠和 Tween 20 的磷酸盐缓冲液(PBS)稀释), 加入到 ELISA 板中, 在 4℃潮湿箱中温育过夜。在与生物素化的-山羊抗小鼠 IgE(b-GAME)、AP-链霉抗生物素与基质连续培养之后, 定量 IgE 的水平。

类似地测定抗原-特异性 IgG1。除了培养物上清液稀释 200 倍, 并用生物素化的-山羊抗小鼠(b-GAMG1)代替 b-GAME。在培养物上清液以 1: 20 的比例稀释并与生物素化的-山羊抗小鼠 IgG2a(b-GAMG2a)温育后, 用 DNP-KLH 涂覆的 ELISA 板测定 IgG2a, 通过与标准曲线比较测定每种同种型的定量。全部抗体的可检测水平是大约 200-400pg/ml, 在对 IgE 的 ELISA 中, 与任何其它的 Ig 同种型有小于 0.001% 的交叉反应性。

#### 体内检测

在体外检测(上述)发现有活性的化合物进一步测试其在体内抑制 IgE 反应的活性。小鼠在用载体免疫前接受一低剂量辐射, 以表现出 7 天后 IgE 对抗原激发的提高的反应。在抗原敏化之前立即或之后施用试验化合物, 测定药物对抑制 IgE 反应的能力。比较在血清中抗原特异性的 IgE、IgG1 和 IgG2a 的水平。

雌性 BALB / cByj 小鼠在每日光线循环开始后以 250 rads 照射 7 小时。二小时后, 对小鼠 i.p.施以在 4mg 明矾中的 2μgKLH 进行免疫。6 天后, 开始予以二至七连续天的化合物注射, 以一天一次或一天二次的频率。典型地, i.p.注射和口灌食是以具有 10%乙醇和 0.25%甲基纤维素的食盐水悬浮液(150μl / 注射)施用。每个治疗组由 5—6 只小鼠组成。在化合物给药的第二天, 就在早晨注射药品之后, 通过 i.p. 给药在 4mg 明矾中的 2μg DNP-KLH。小鼠在 DNP-KLH 激发后取血 7-21 天。

通过 ELISA 测定抗原-特异性 IgE、IgG1 和 IgG2a 抗体。眶周取血于 14,000rpm 离心 10min, 上清液用盐水稀释 5 倍, 再离心。四次稀释通过 ELISA 测定每个取样的抗体浓度(一式三份), 再与标准曲线相较: 抗-DNP IgE(1: 100 到 1: 800)、抗-DNP IgG2a(1: 100 到 1: 800)和抗-DNP IgG1(1: 1600 到 1: 12800)。

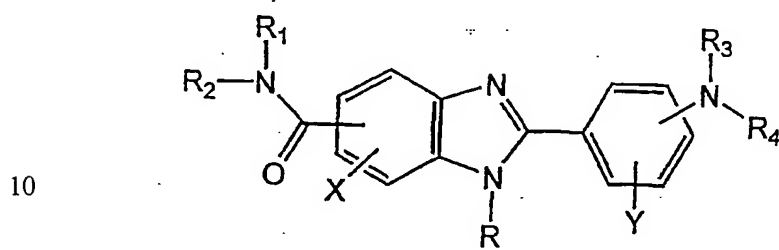
本发明的活性化合物



发现在下面以副标题标示为类别 I、类别 II 和类别 III 的下列化合物在体内或体外模型中都是有效的 IgE 抑制剂。这些化合物还显示出抗-增殖的效果，可以作为治疗如包括癌的过度增殖性疾病的药物。

### 类别 I 的化合物

- 5 按照本发明的小分子 IgE 抑制剂的一类包括苯并咪唑酰胺(carboxamides)化合物，其如下列的类别(类别 I)所定义：



其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

- 15 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

- 20 其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR', COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR'和 CONR'R';

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

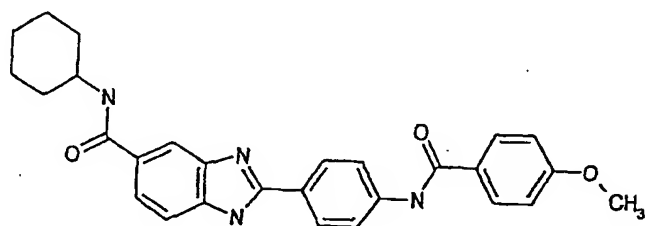
- 25 其中 R'选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''; 和

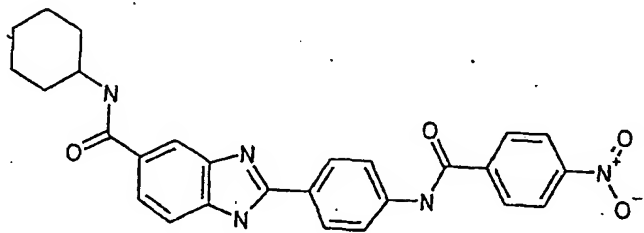
- 30 其中 R''为 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环

烷基。

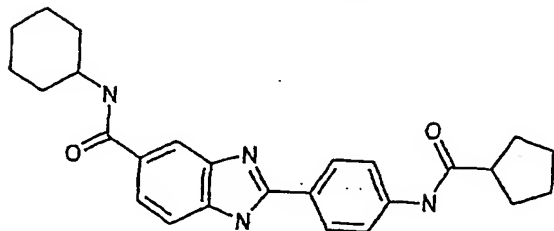
下列的特定的化合物包括在苯并咪唑酰胺化合物(类别 I)的定义中:



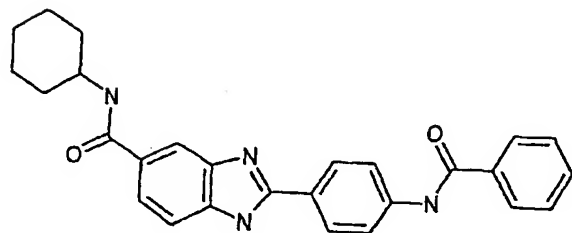
I.1



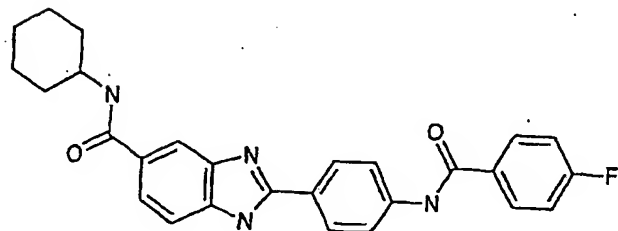
I.2



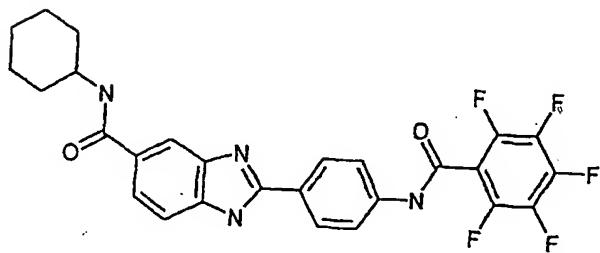
I.3



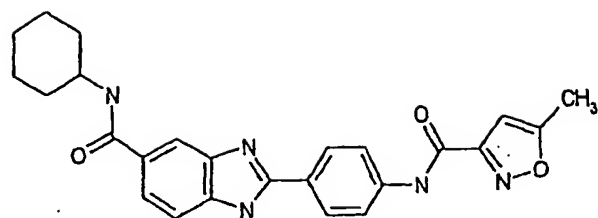
I.4



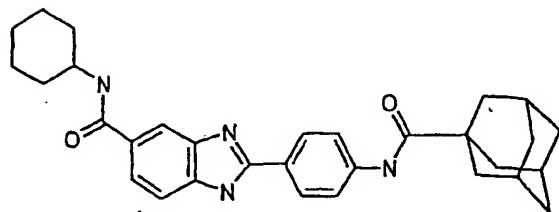
I.5



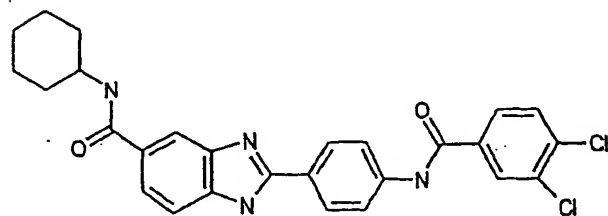
I.6



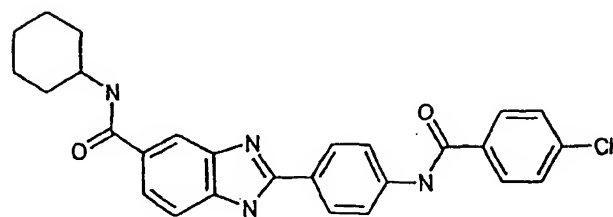
I.7



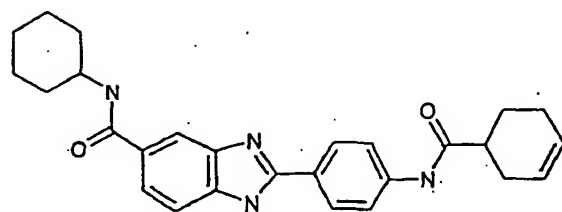
I.8



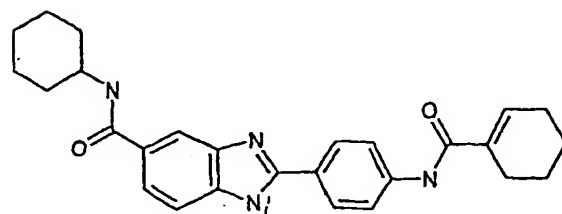
I.9



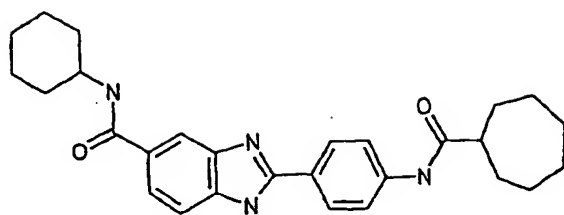
I.10



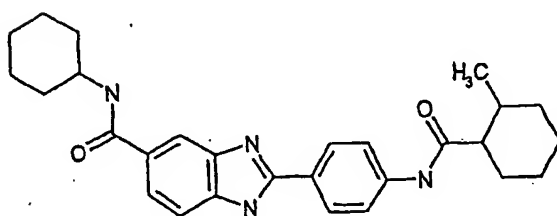
I.11



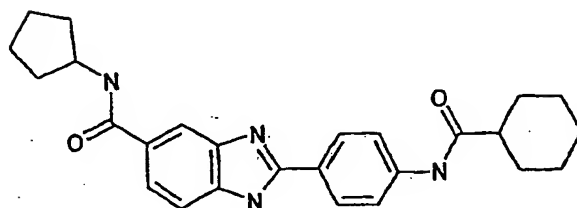
I.12



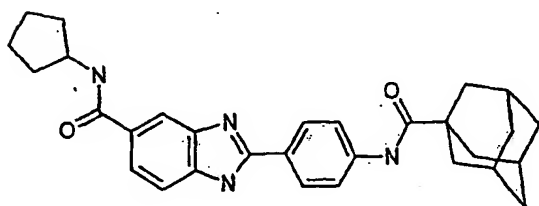
I.13



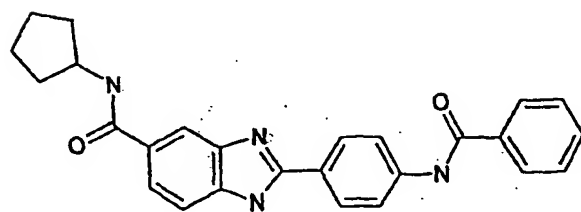
I.14



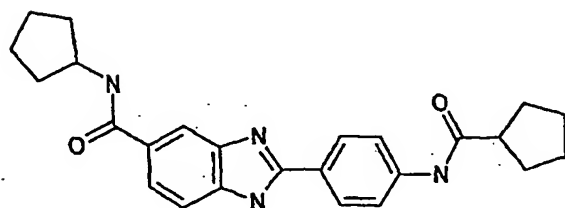
I.15



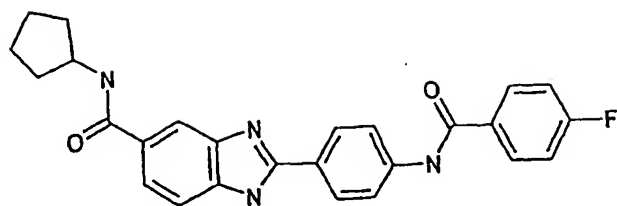
I.16



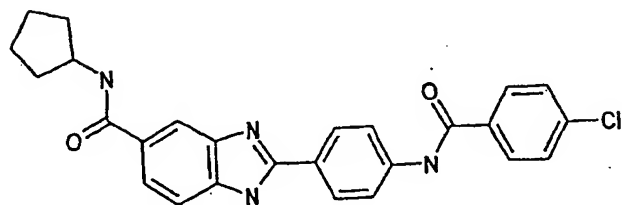
I.17



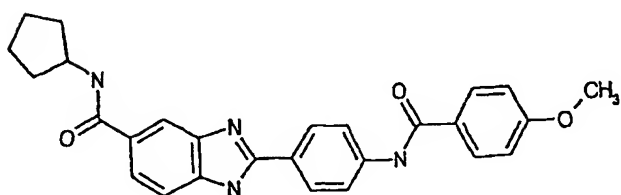
I.18



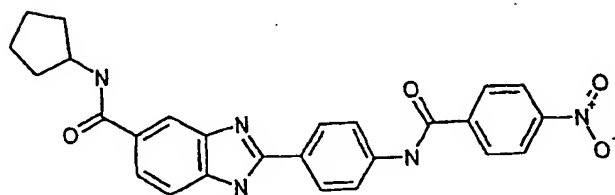
I.19



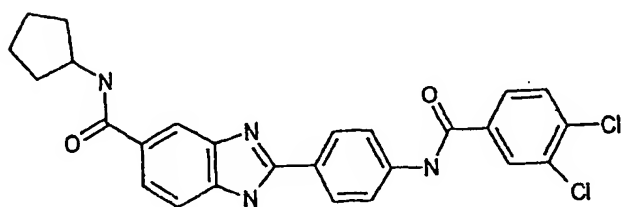
I.20



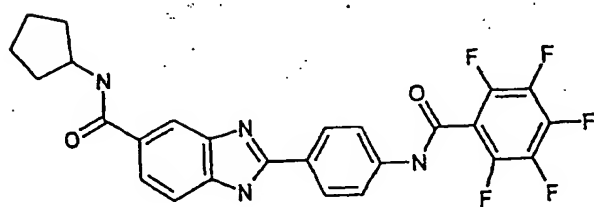
I.21



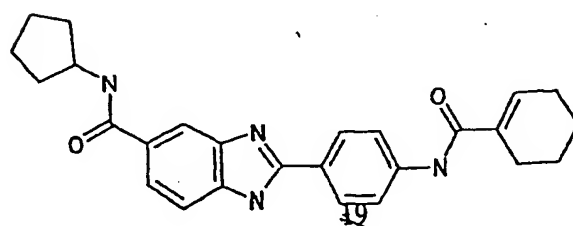
I.22



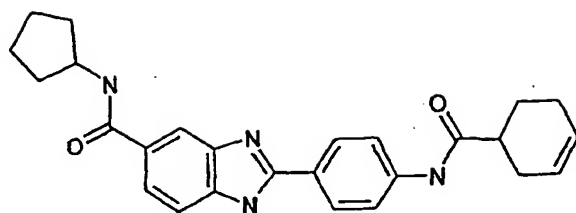
I.23



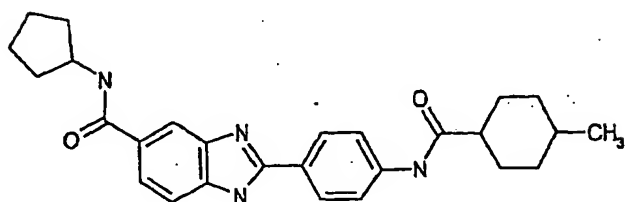
I.24



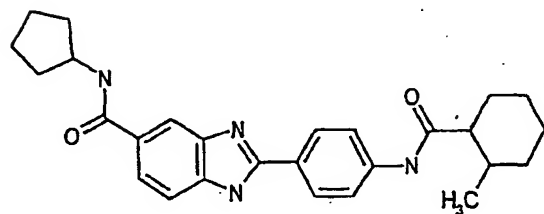
I.25



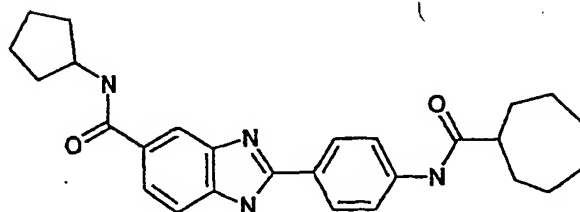
I.26



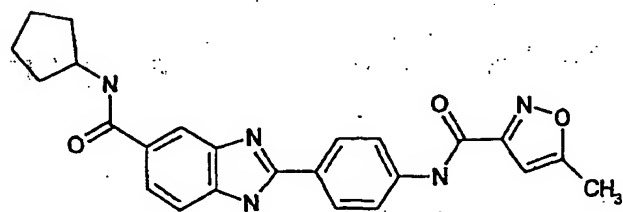
I.27



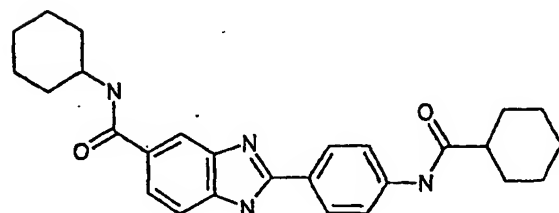
I.28



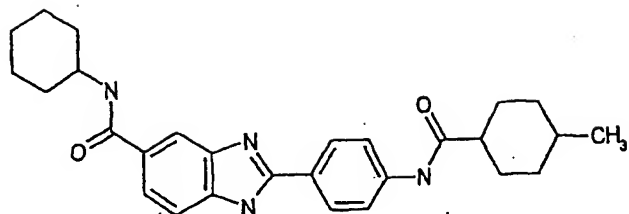
I.29



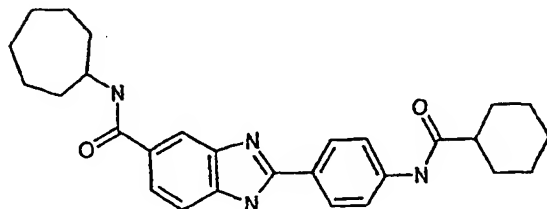
I.30



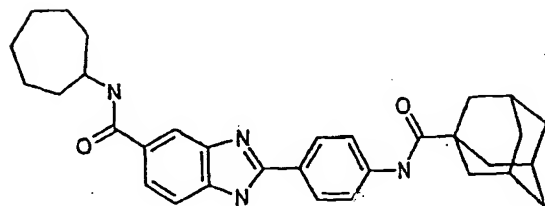
I.31



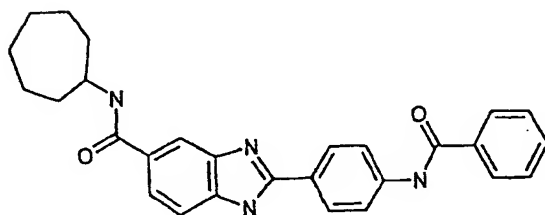
I.32



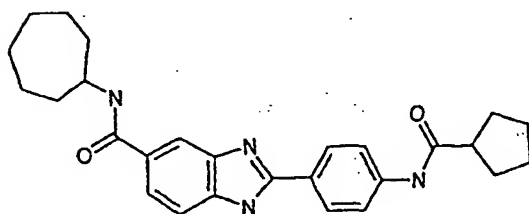
I.33



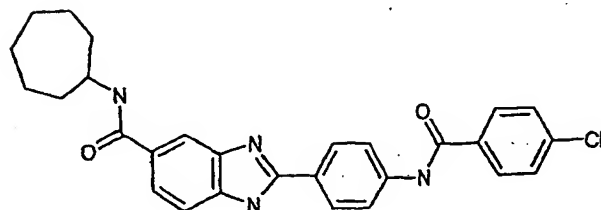
I.34



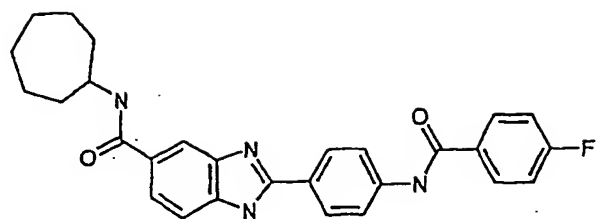
I.35



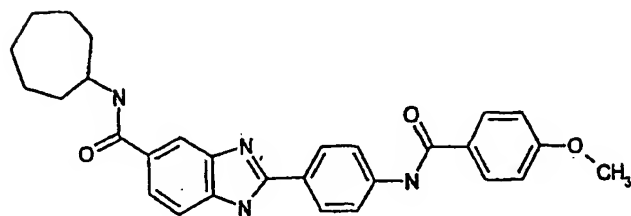
I.36



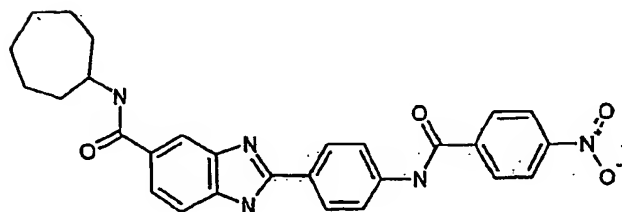
I.37



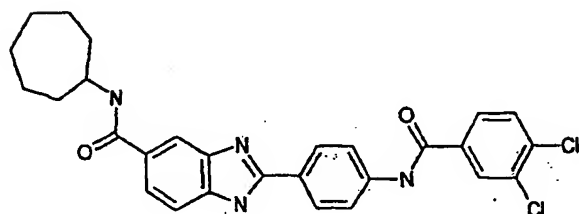
I.38



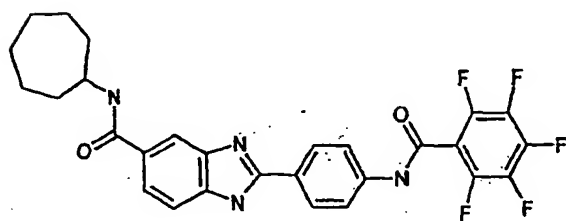
I.39



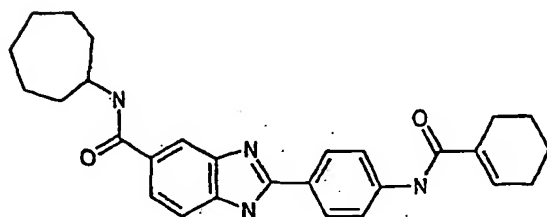
I.40



I.41

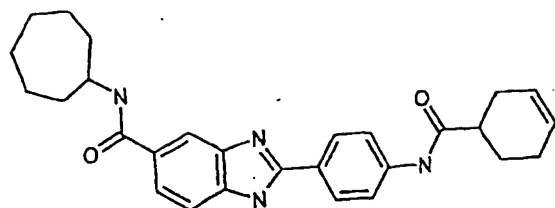


I.42

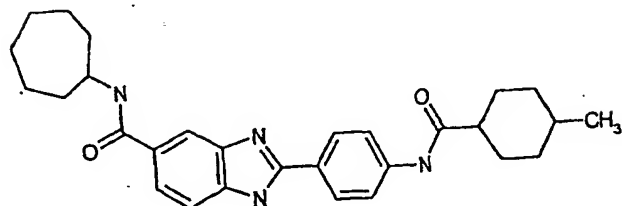


I.43

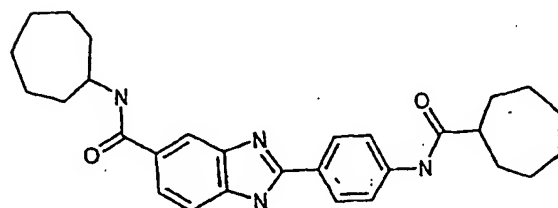




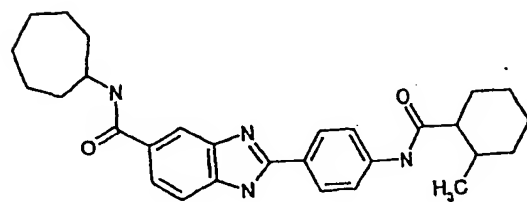
I.44



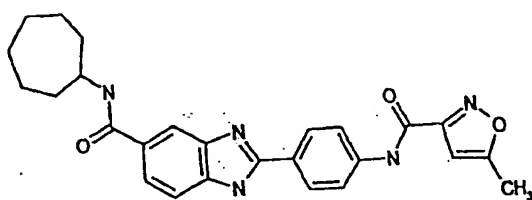
I.45



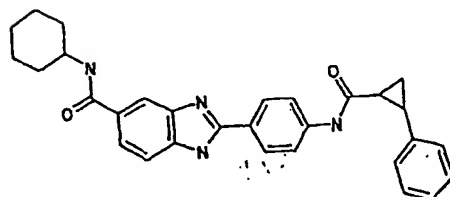
I.46



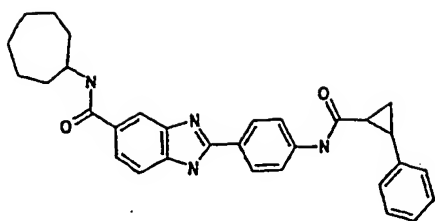
I.47



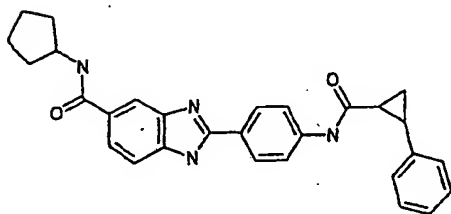
I.48



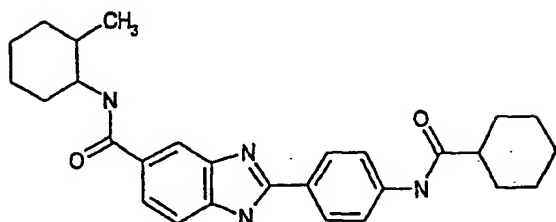
I.49



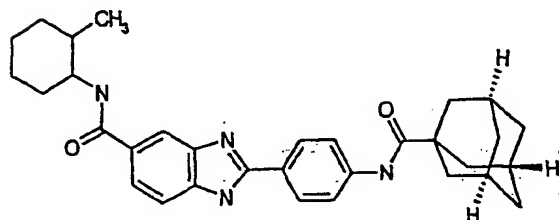
I.50



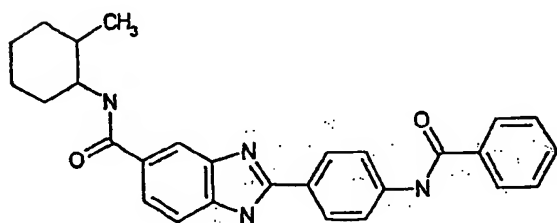
I.51



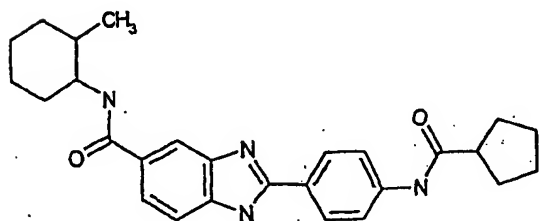
I.52



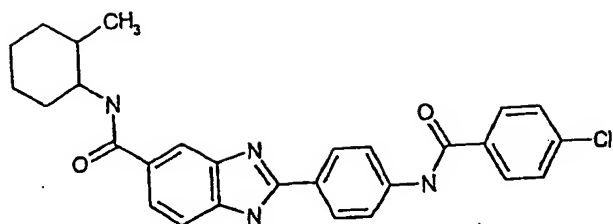
I.53



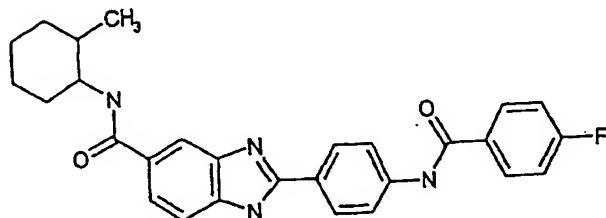
I.54



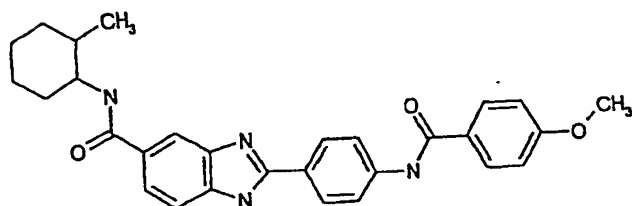
I.55



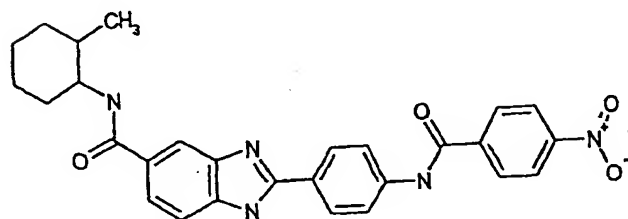
I.56



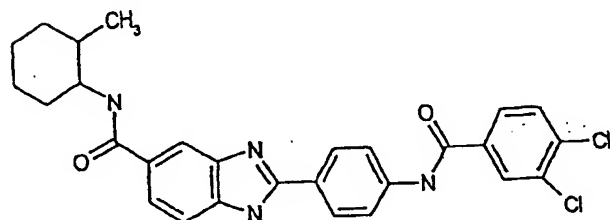
I.57



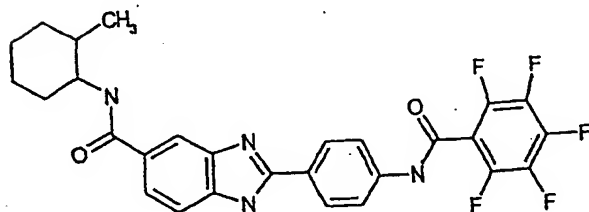
I.58



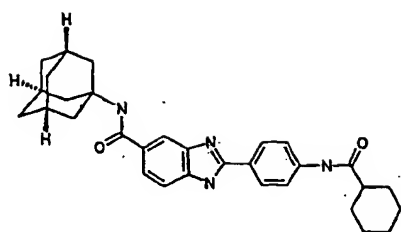
I.59



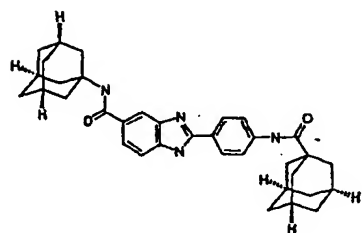
I.60



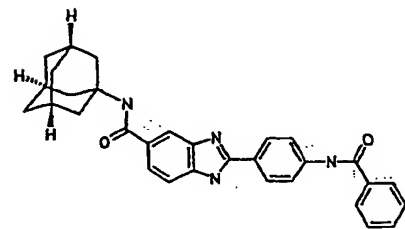
I.61



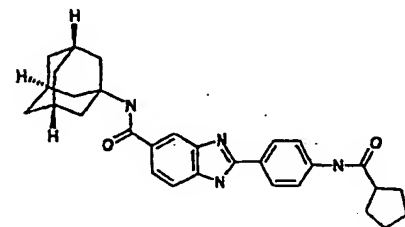
I.62



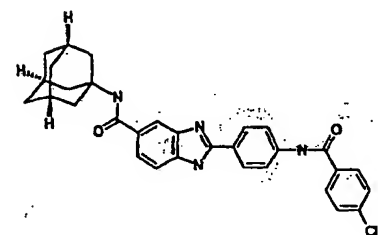
I.63



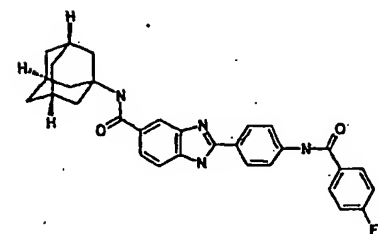
I.64



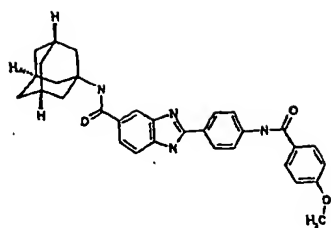
I.65



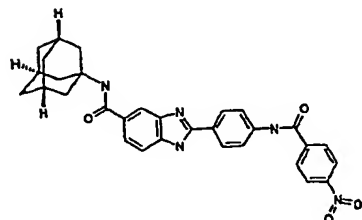
I.66



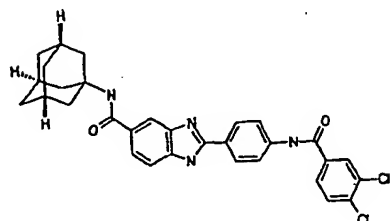
I.67



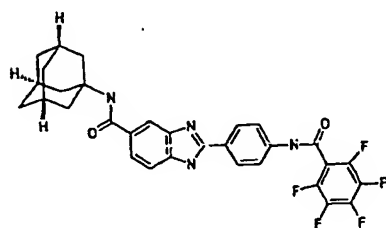
1.68



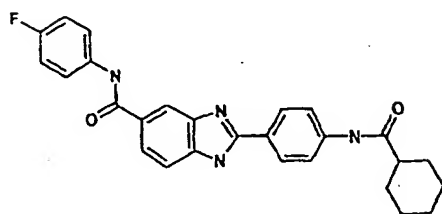
1.69



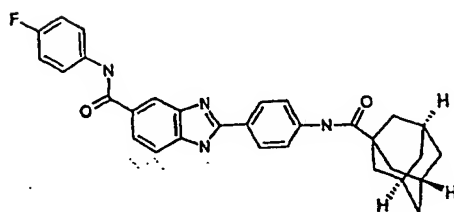
1.70



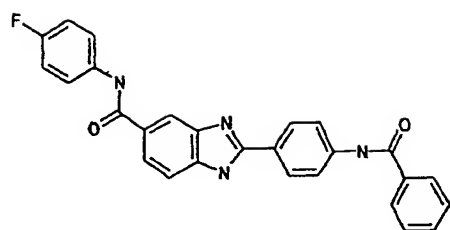
1.71



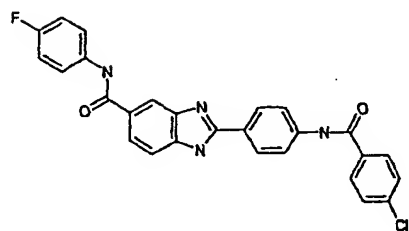
1.72



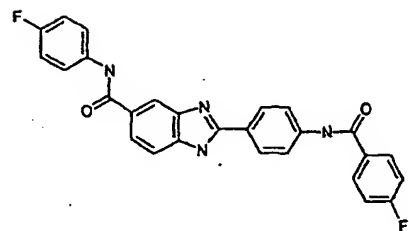
1.73



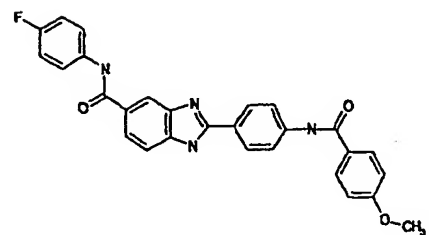
I.74



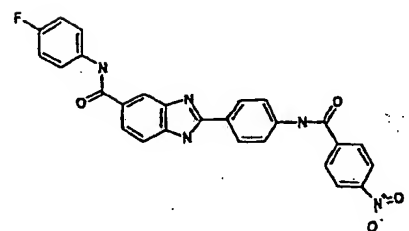
I.75



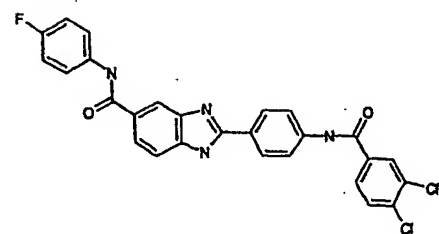
I.76



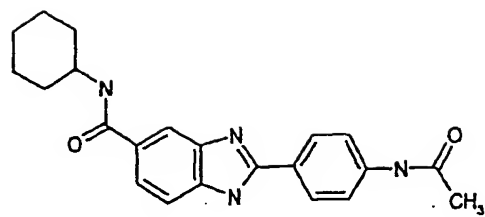
I.77



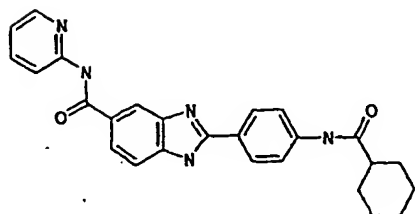
I.78



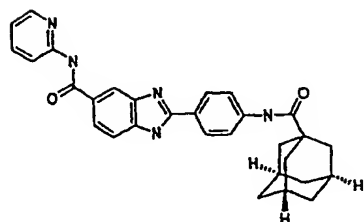
I.79



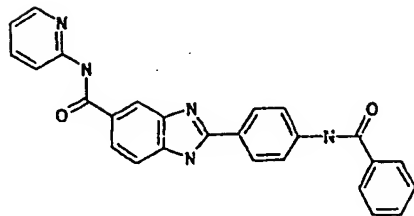
I.80



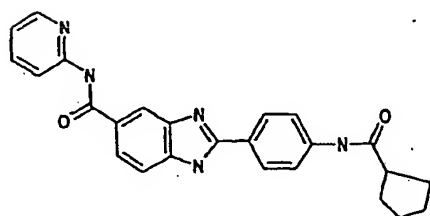
I.81



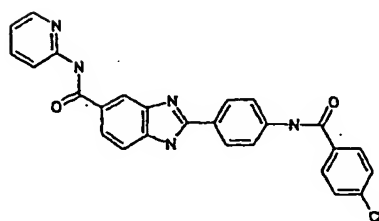
I.82



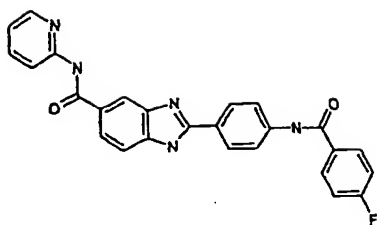
I.83



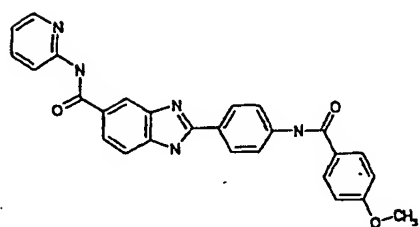
I.84



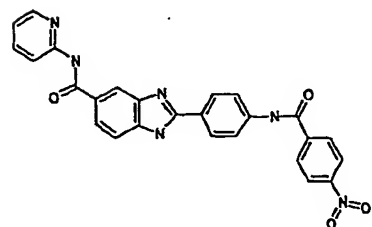
I.85



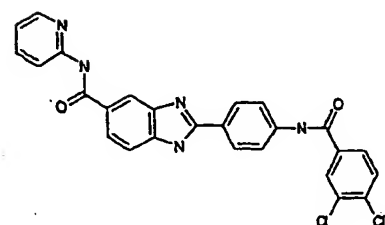
I.86



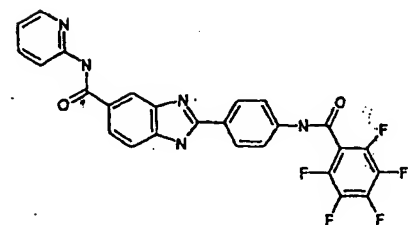
I.87



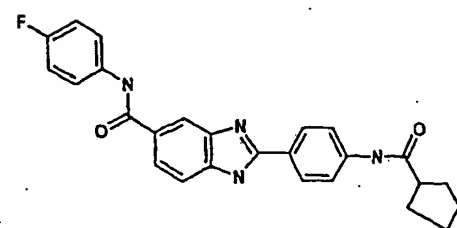
I.88



I.89

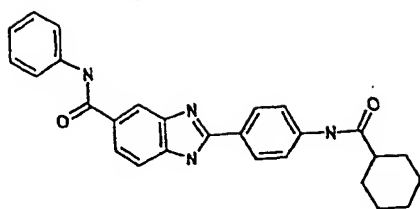


I.90

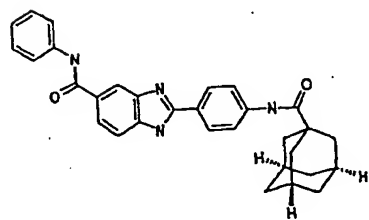


I.91

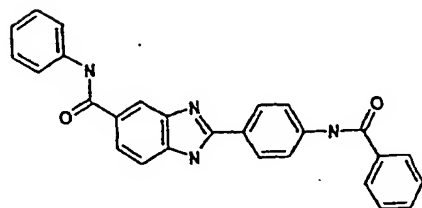




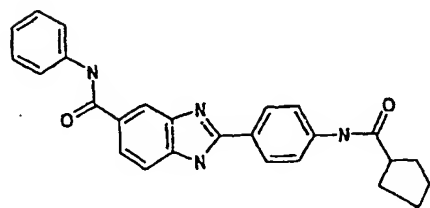
I.92



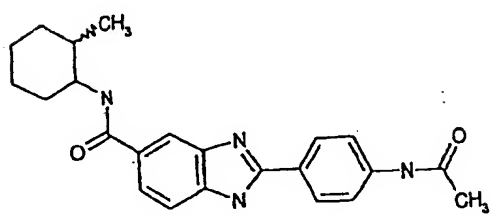
I.93



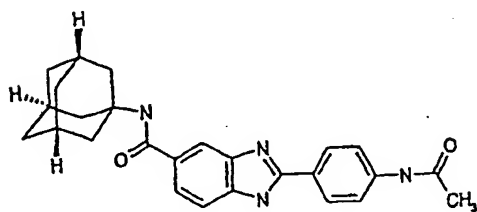
I.94



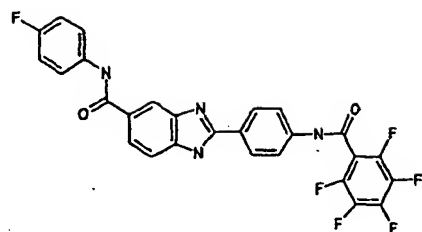
I.95



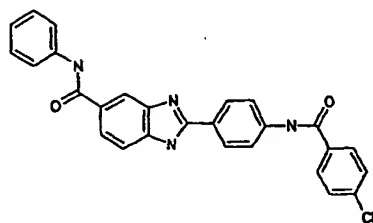
I.96



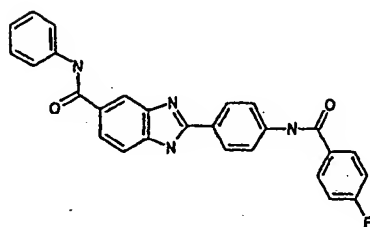
I.97



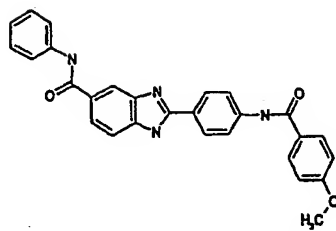
I.98



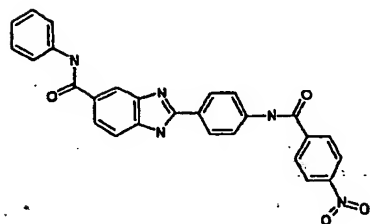
I.99



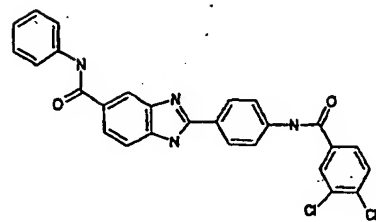
I.100



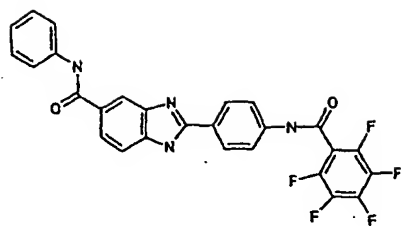
I.101



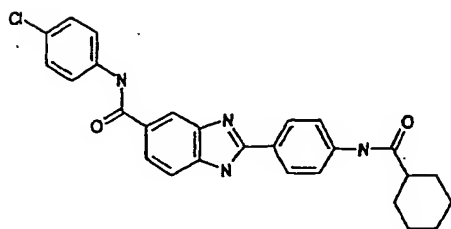
I.102



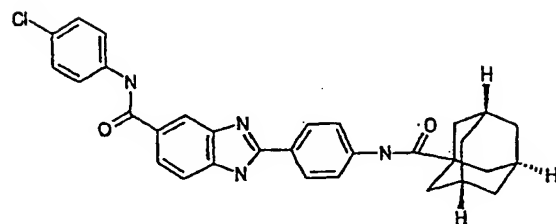
I.103



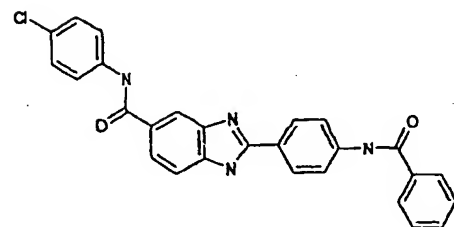
I.104



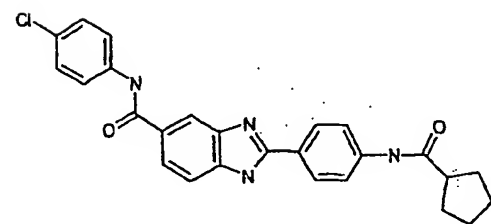
I.105



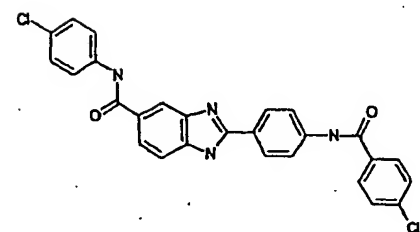
I.106



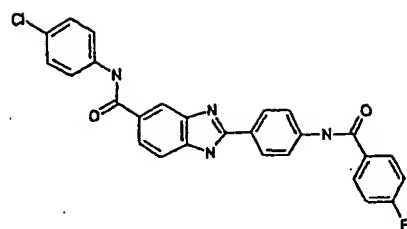
I.107



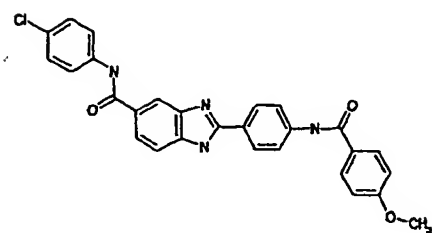
I.108



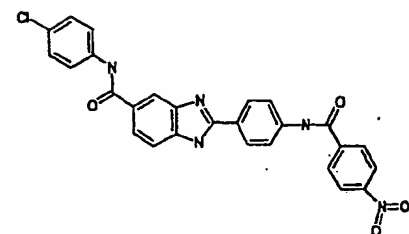
I.109



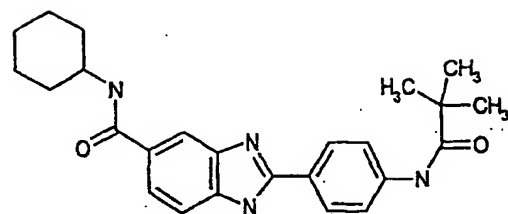
I.110



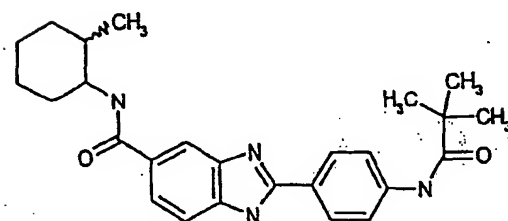
I.111



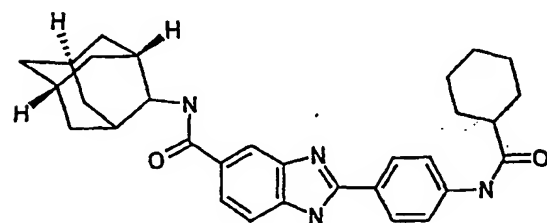
I.112



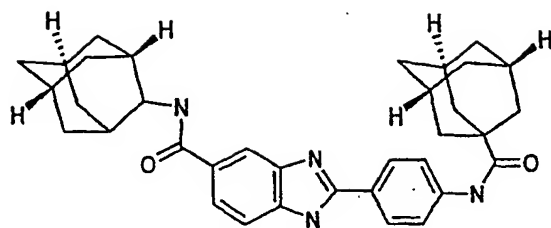
I.113

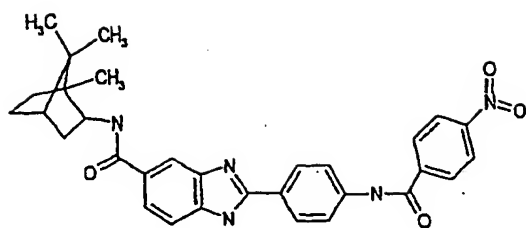


I.114

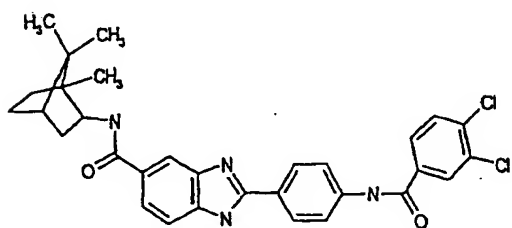


I.115

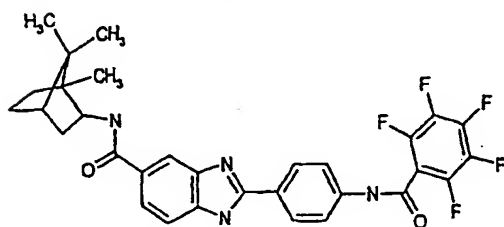




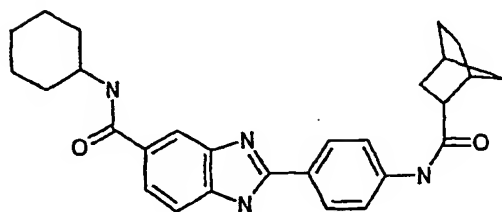
I.122



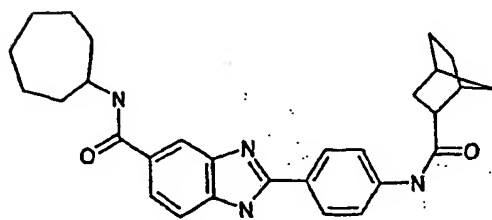
I.123



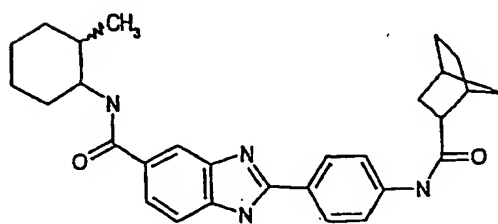
I.124



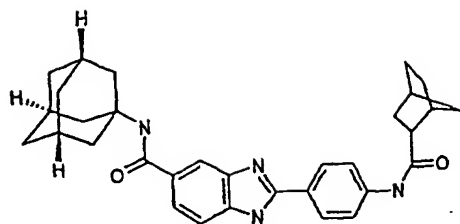
I.125



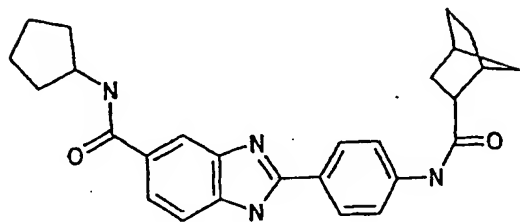
I.126



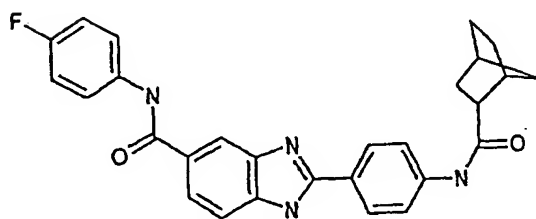
I.127



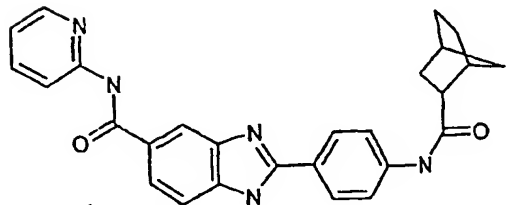
I.128



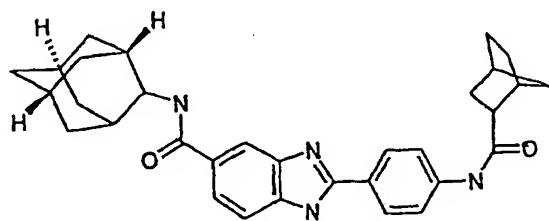
I.129



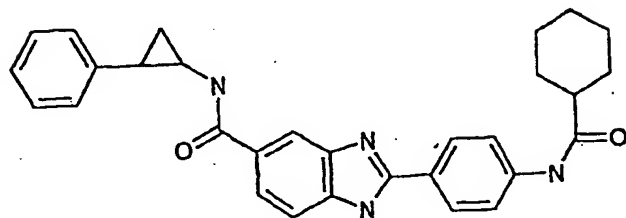
I.130



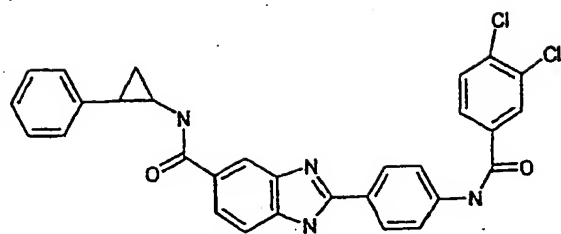
I.131



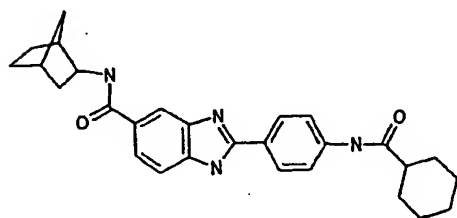
I.132



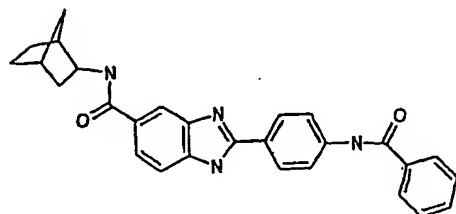
I.133



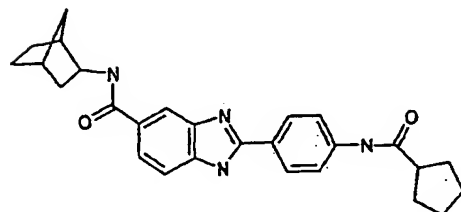
I.134



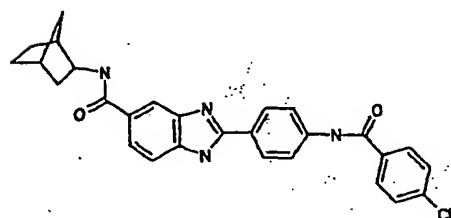
I.135



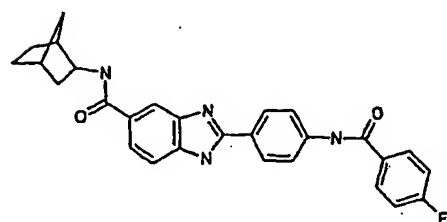
I.136



I.137

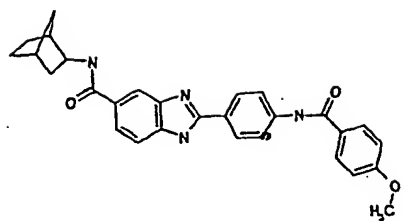


I.138

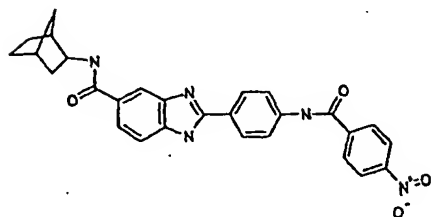


L.139

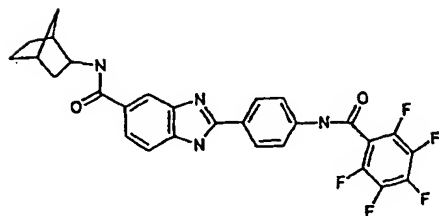




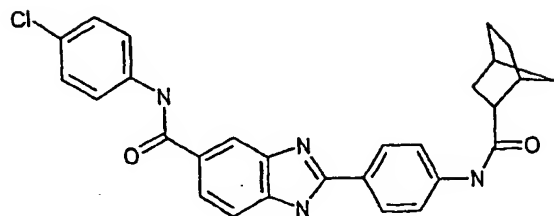
I.140



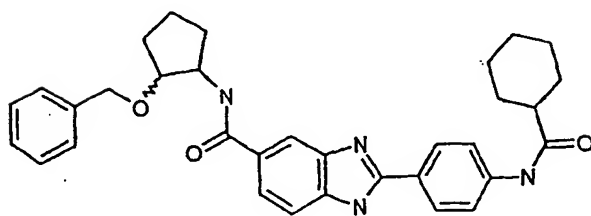
I.141



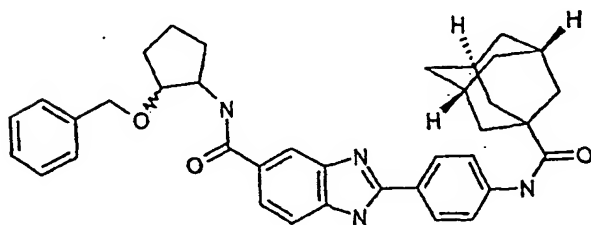
I.142



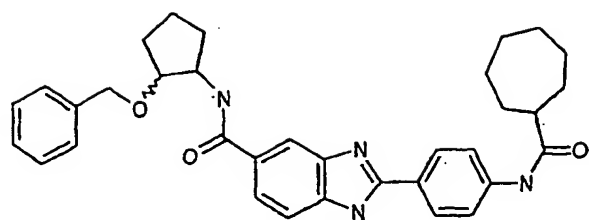
I.143



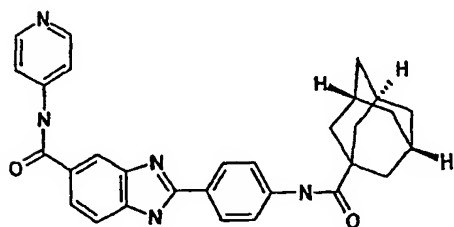
I.144



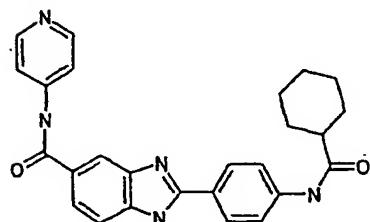
I.145



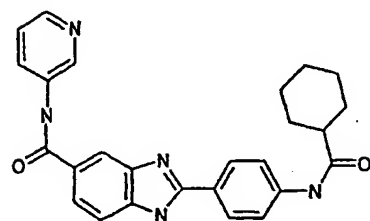
I.146



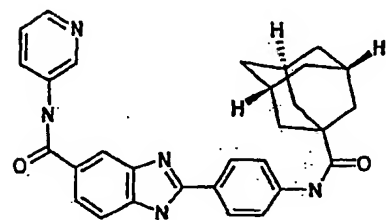
I.147



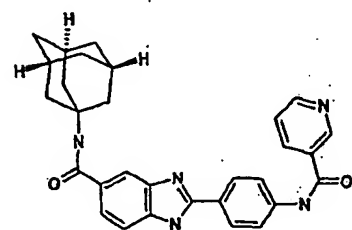
I.148



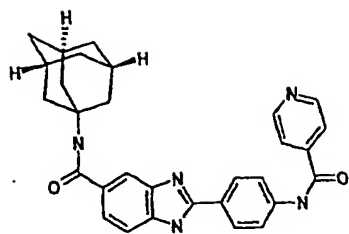
I.149



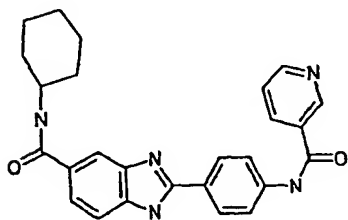
I.150



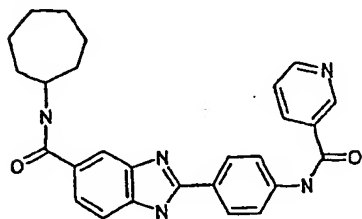
I.151



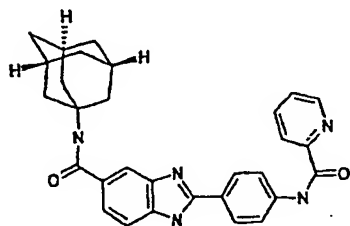
I.152



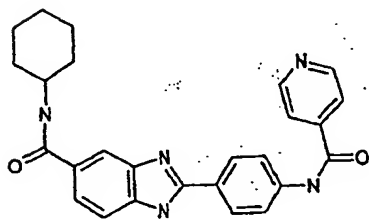
I.153



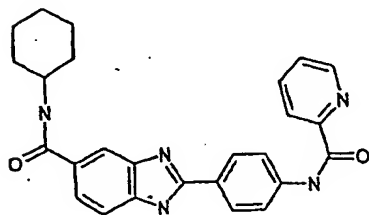
I.154



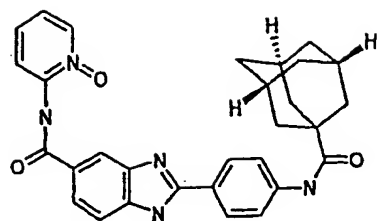
I.155



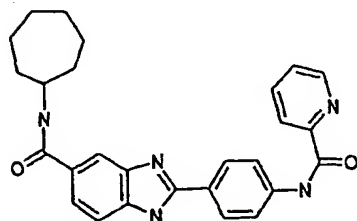
I.156



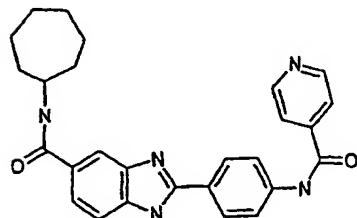
I.157



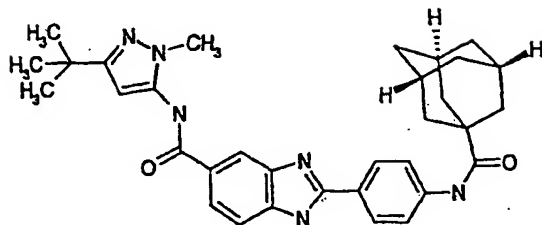
I.158



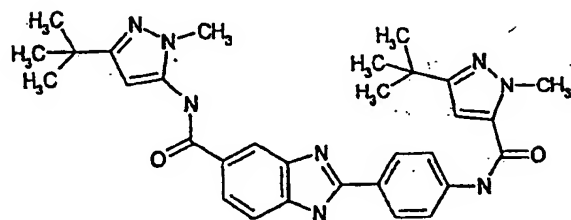
I.159



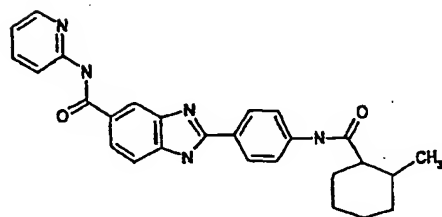
I.160



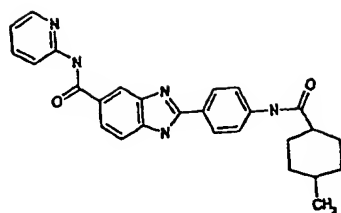
I.161



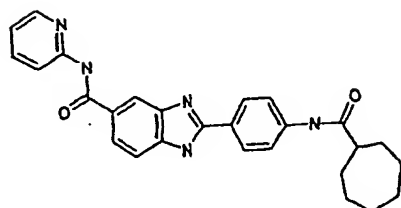
I.162



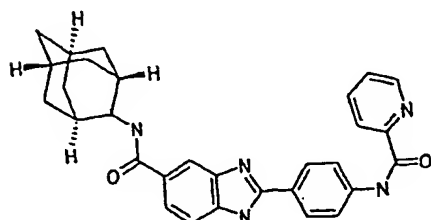
I.163



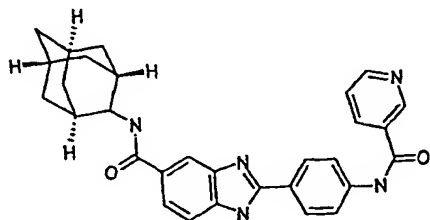
I.164



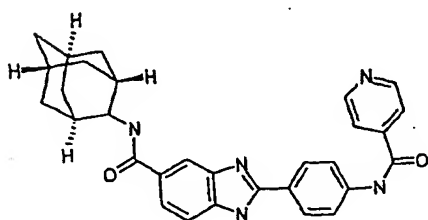
I.165



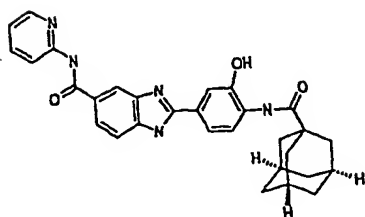
I.166



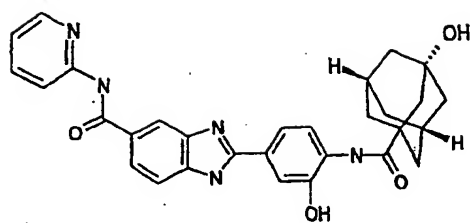
I.167



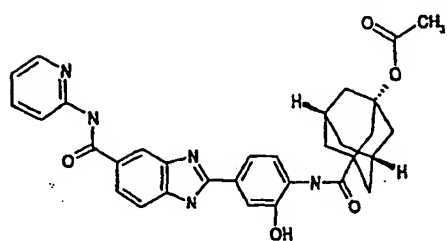
I.168



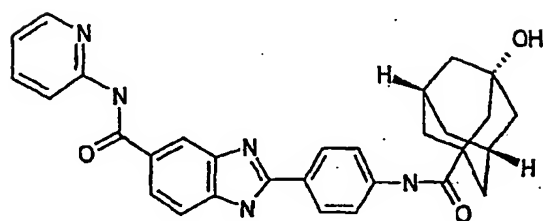
I.169



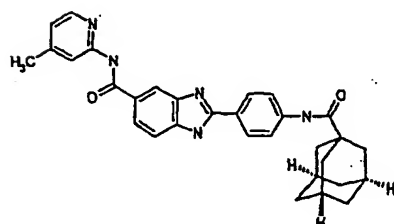
I.170



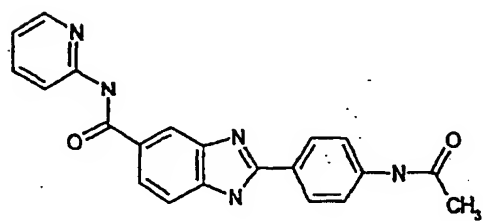
I.171



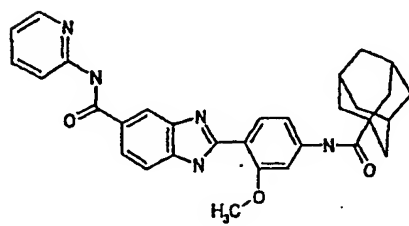
I.172



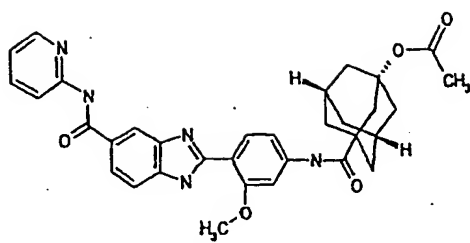
I.173



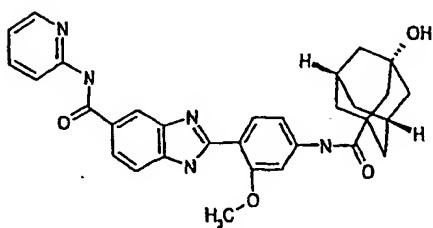
I.174



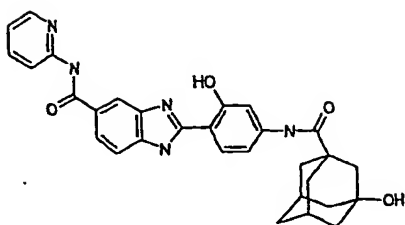
I.175



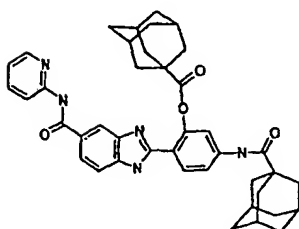
I.176



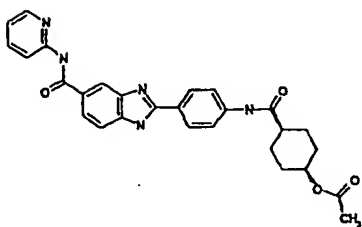
I.177



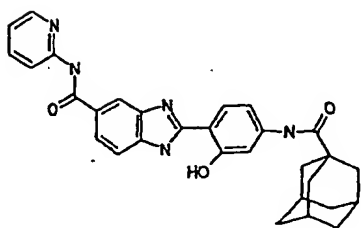
I.178



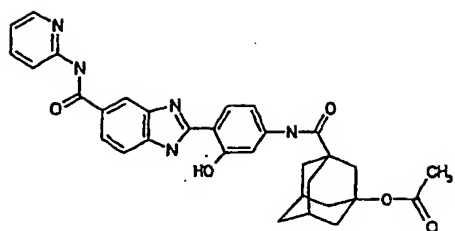
I.179



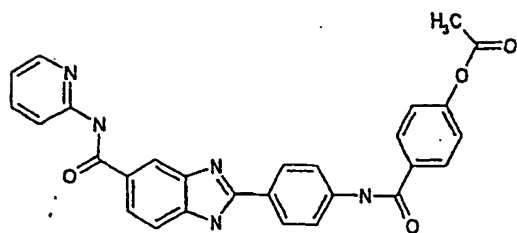
I.180



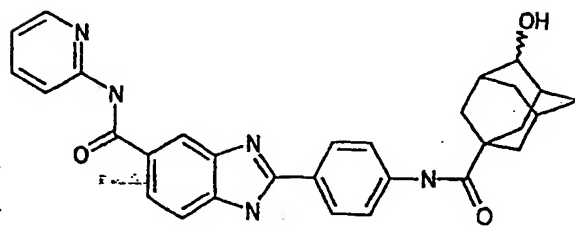
I.181



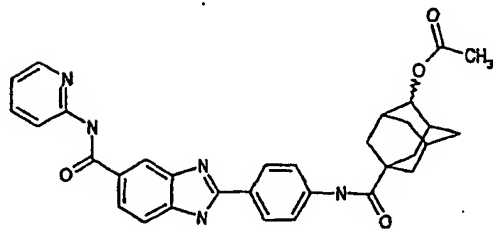
I.182



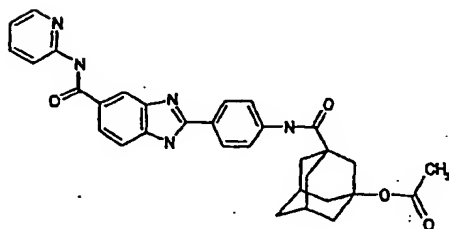
I.183



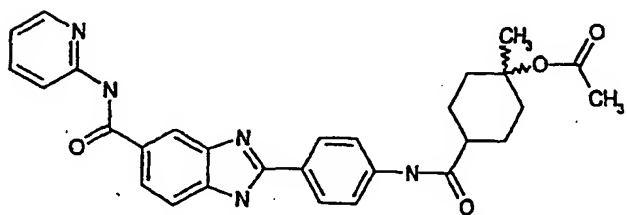
I.184



I.185

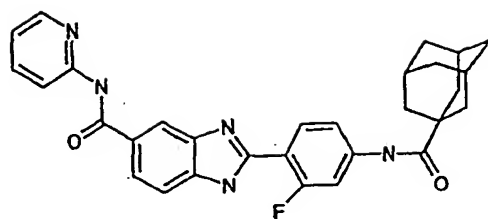


I.186

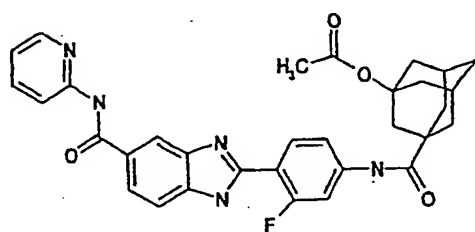


I.187

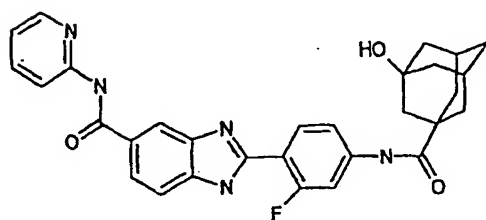




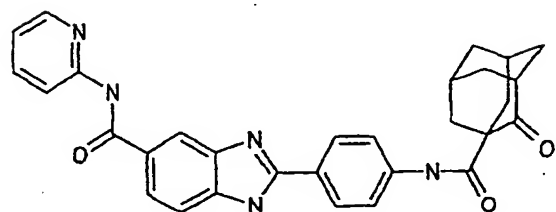
I.188



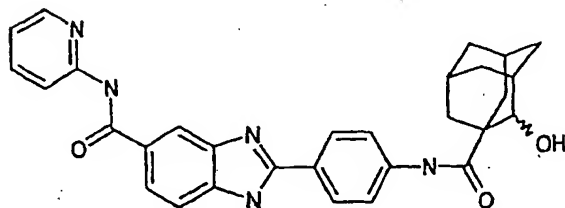
I.189



I.190



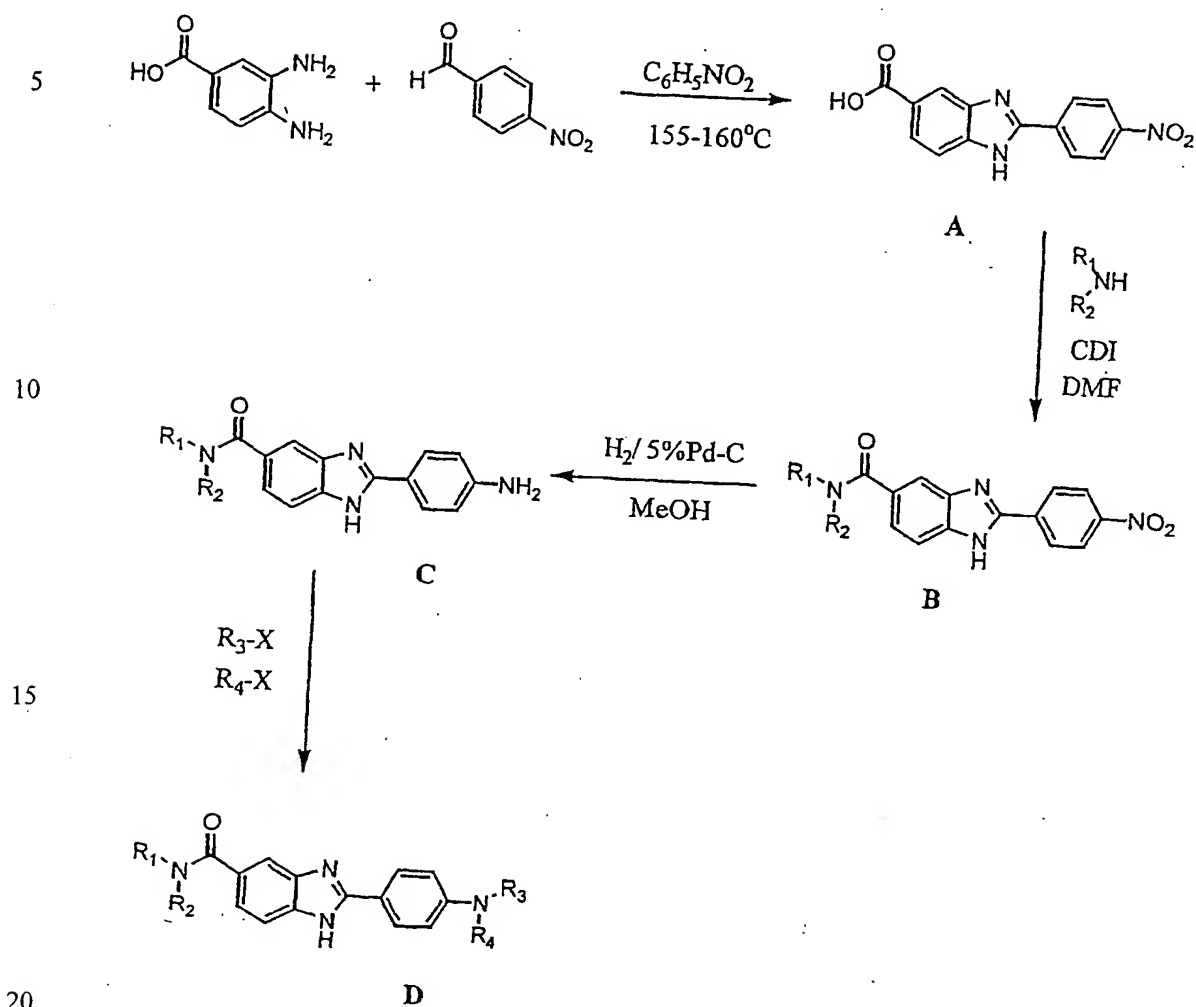
I.191



I.192

通过本领域已知的任何常规反应，可以合成类别 I 的化合物。合成的例子包括下列反应，如反应路线 I 所示：

### 反应路线 I



### 类别 I 化合物的合成

反应路线 I 显示了可以用于制备类别 I 化合物的一种方法。本领域技术人员可以理解多种不同的合成反应方案可以用于合成该类别 I 的化合物。并且，本领域技术人员可以理解多种不同的溶剂、偶合剂和反应条件均可用于该合成反应获得类似的结果。

在步骤 1 中，化合物 A 或其盐是从 3,4-二氨基苯甲酸或其盐与 4-硝基苯甲醛进行环缩合反应制备的。该环缩合反应可以在溶剂中加热下进行。溶剂的例子为硝基苯。环缩合反应温度是从约 100°C 到 200°C，优选约 155°C 到 160°C。相同的化合物可以通过两步反应制备，如下所述：在碱如三乙胺、DIEP、DMAP、或吡啶、或其他类似的碱存在下，二胺和

p-硝基苯甲酰氯反应；在环境温度下，用 PPA、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  或其他脱水剂环化得到的酰胺(通过除去一摩尔的水)，得到苯并咪唑环。

在步骤 2 中，用氨或胺处理化合物 A 或其盐，获得化合物 B 或其盐。酰胺形成的反应可以在偶合剂存在下发生，或者通过将其转化为酰基氯，  
5 然后将其在溶剂中另一种碱存在下与胺如芳香胺、脂肪族胺、杂环胺等)反应，吸收产生的酸。该反应可以有或没有加热下进行。偶合剂的例子为 1,1'-羰基二咪唑(CDI)、EDC 和其他类似的偶合剂。溶剂的例子为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、THF、吡啶、三乙胺、或混和溶剂系统如 DMF 和 THF 等。

10 在步骤 3 中，化合物 B 或其盐可以进行还原以生成化合物 C 或其盐。可以在溶剂系统中催化剂存在下进行催化氢化而完成该还原。催化剂是钯、镍、铂等等。用于催化氢化的试剂的例子为在 5%Pd-C 存在下的氢。该还原可以发生在羟基溶剂中，如甲醇或乙醇，或混合溶剂系统如 DMF-MeOH，或在醋酸中，或酸存在下的羟基溶剂中，等等。

15 在步骤 4 中，通过用适当的试剂处理，化合物 C 或其盐在胺部分被烷基化或酰化。在合成反应路线 I 中，显示化合物 C 与  $\text{R}_3\text{-X}$  和  $\text{R}_4\text{-X}$  反应，以烷基化或酰化该胺。可以理解，式  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  是烷基化该胺的基团，X 是离去基团。该氨基可以被诸如酰基卤、酸酐、羧酸，羧酸酯，或酰胺化合物的试剂酰化。在碱，优选用于制备叔胺或受阻胺等的碱存在下，  
20 可以用烷基卤化物烷基化该氨基。

对氨基烷基化的另一个备选的方法是还原性胺化。在还原性胺化中，胺与醛或酮缩合得到亚胺。随后，亚胺被还原产生烷基化的胺。在还原性胺化中，在与胺反应时  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  可以不具有离去基团。另一个备选的方法是胺与重氮基化合物的反应。胺的酸度不够大到在没有催化剂下进行反应，但是  $\text{BF}_3$ ，可将胺转化为复合物，使反应发生。氰化亚铜也能  
25 用作催化剂。

化合物 D 是类别 I 的代表性化合物。

本领域技术人员可以理解顺序变化，和更进一步理解与所示或已知的类似反应的适当的反应条件的变化，这些方法适合用于上述过程，制  
30 备化合物 A-D。

在本发明描述的制备化合物 A-D 的方法中, 其保护基的要求是一般有机化学领域技术人员所熟知的, 因此, 适当保护基的应用也包括在本发明反应路线的过程中, 尽管这些保护基没有举例说明。引入与除去这些适当的保护基是有机化学领域所公知的, 例如参见 T.W. Greene, “有机合成的保护基”, Wiley(纽约), 1981。

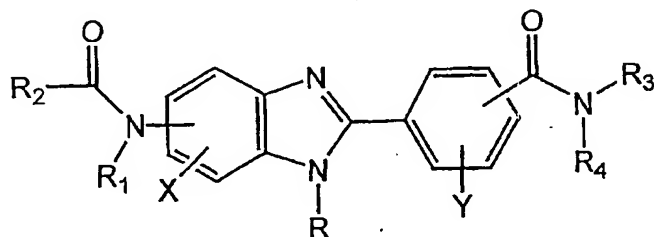
本发明描述的产品通过常规方法如萃取、蒸馏、色谱层析等分离。

在本发明中未描述的起始原料通过商业购买获得, 或是已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备。

上述化合物 A-D 的盐通过适当碱或酸与等化学计量的化合物 A-D 反应而制备。

#### 类别 II 的化合物

按照本发明的小分子 IgE 抑制剂另一类包括苯并咪唑-2-苯甲酰胺化合物, 其如下列的类别(类别 II)所定义:



类别 II

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR', COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR'和 CONR'R';

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

其中 R'选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>

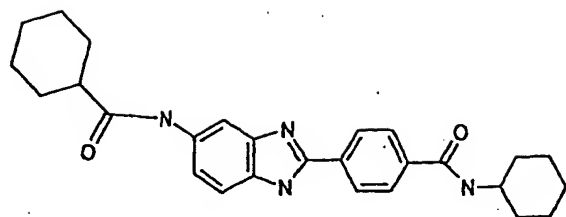
环烷基，多环脂肪族基团，苯基，取代的苯基，萘基，取代的萘基，杂芳基和取代的杂芳基，其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子，其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫；

其中 X 和 Y 独立地选自 H，卤素，烷氧基，取代的烷氧基，烷基，  
5 取代的烷基，二烷基氨基烷基，羟烷基，OH，OCH<sub>3</sub>，COOH，CN，CF<sub>3</sub>，OCF<sub>3</sub>，NO<sub>2</sub>，COOR''，CHO 和 COR''；和

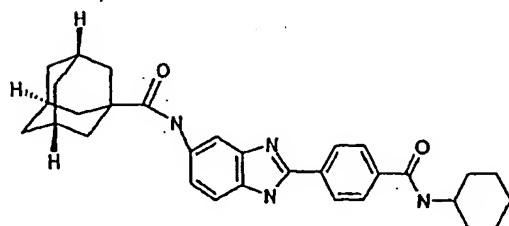
其中 R'' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基。

下列的特定的化合物包括在类别 II 的定义中：

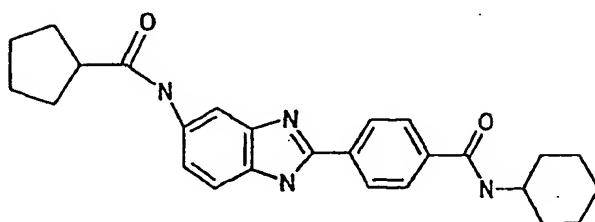
10



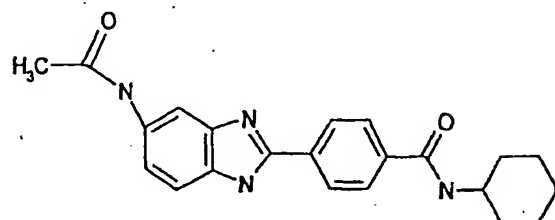
II.1



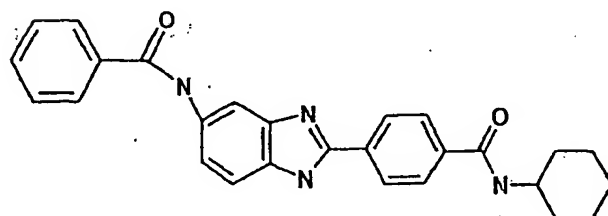
II.2



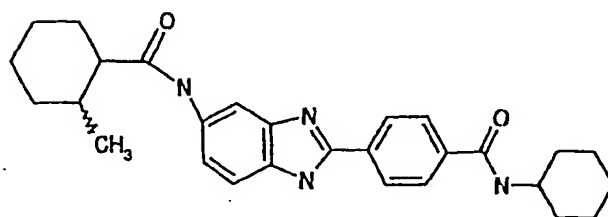
II.3



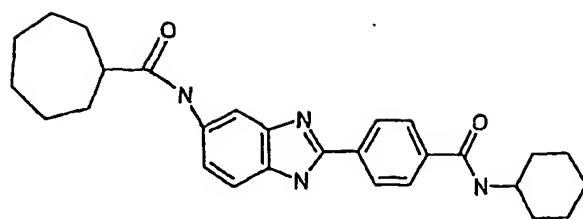
II.4



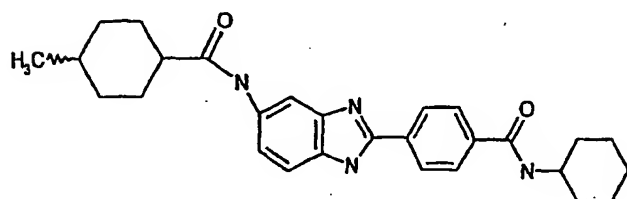
II.5



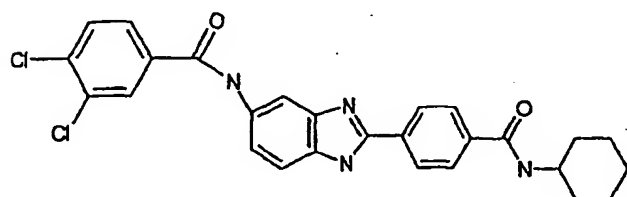
II.6



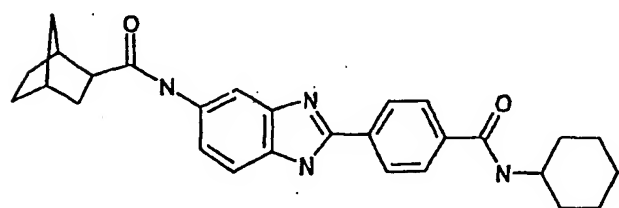
II.7



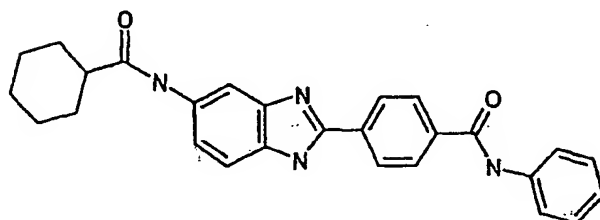
II.8



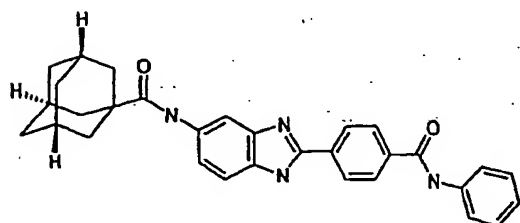
II.9



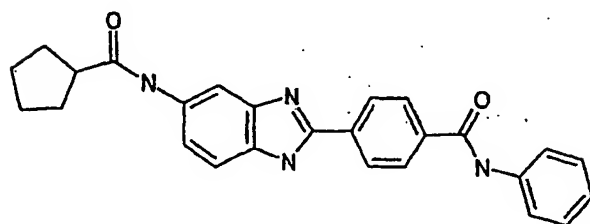
II.10



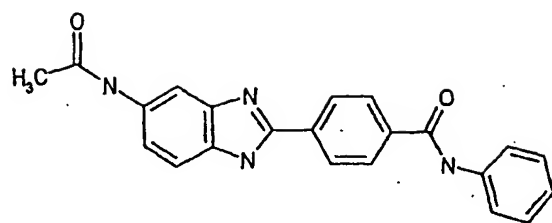
II.11



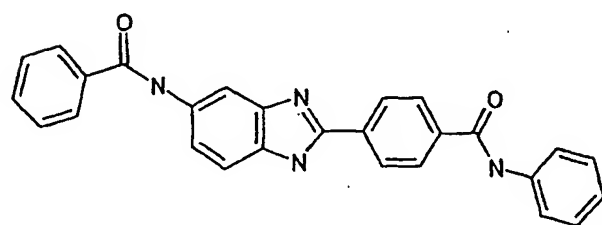
II.12



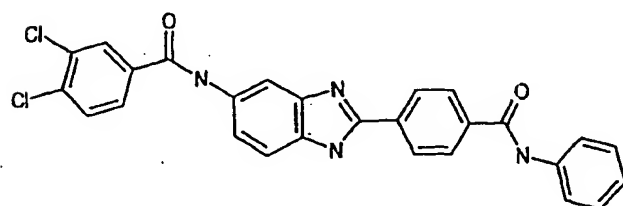
II.13



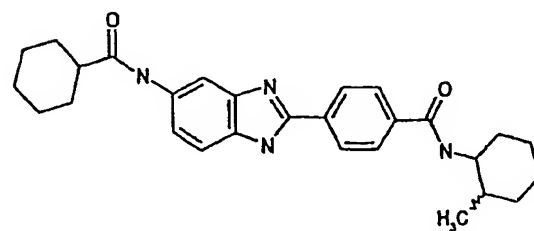
II.14



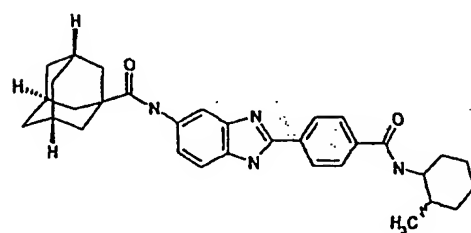
II.15



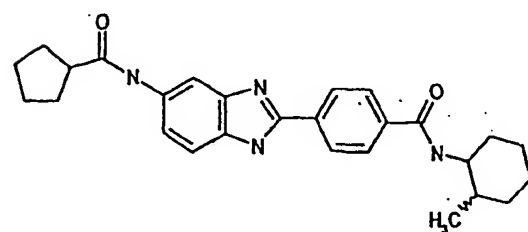
II.16



II.17

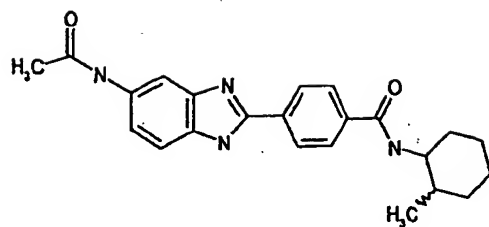


II.18

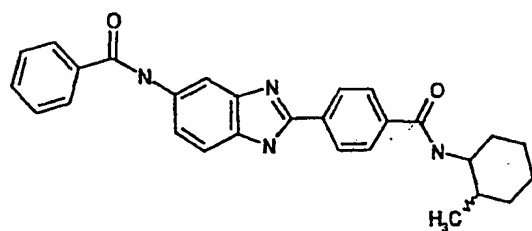


II.19

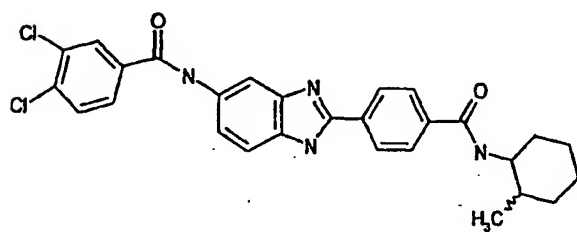




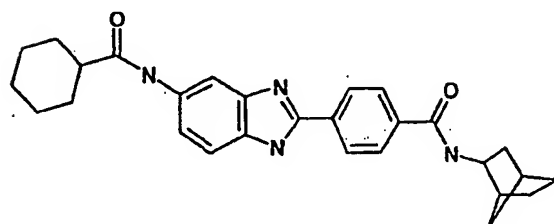
II.20



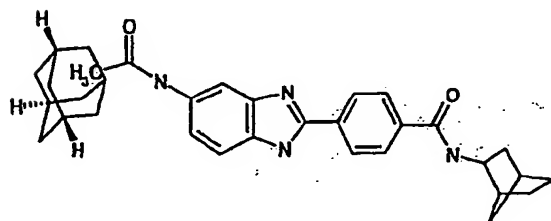
II.21



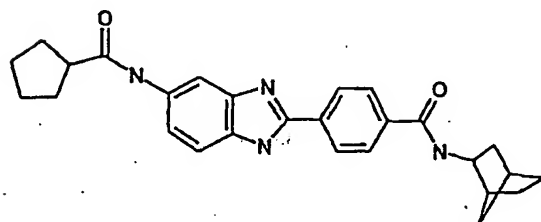
II.22



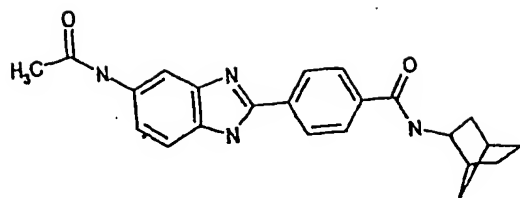
II.23



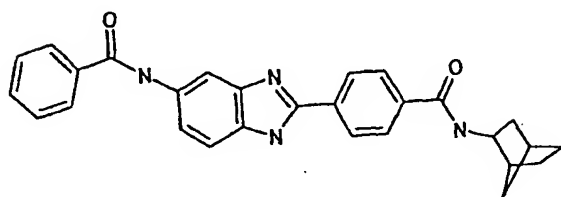
II.24



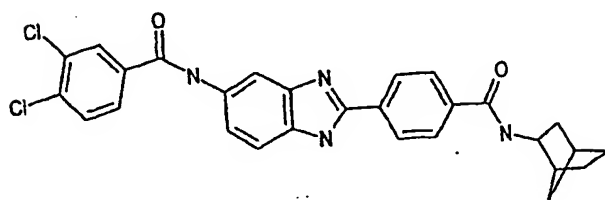
II.25



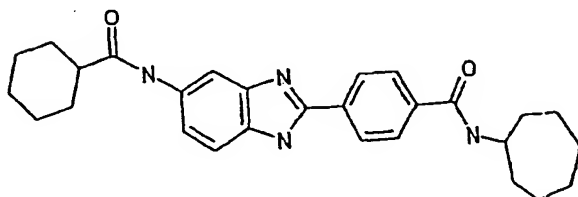
II.26



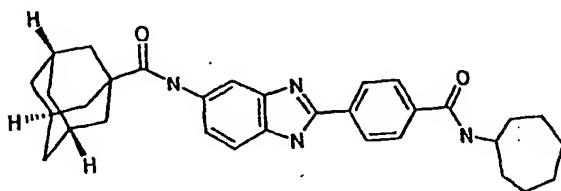
II.27



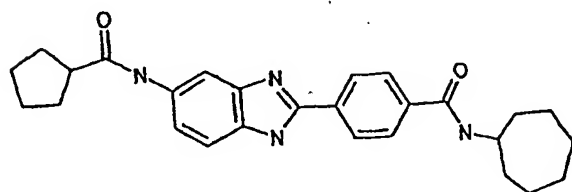
II.28



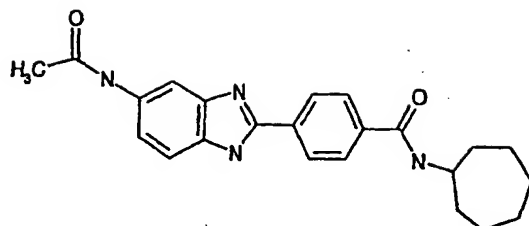
II.29



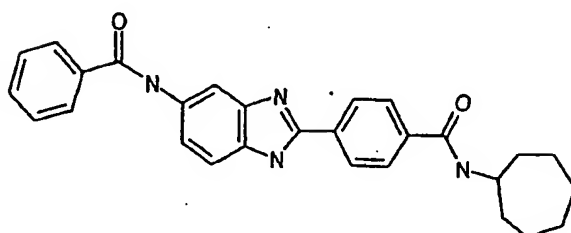
II.30



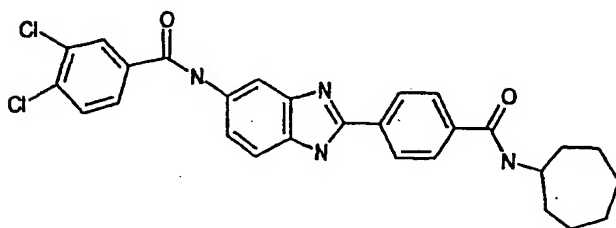
II.31



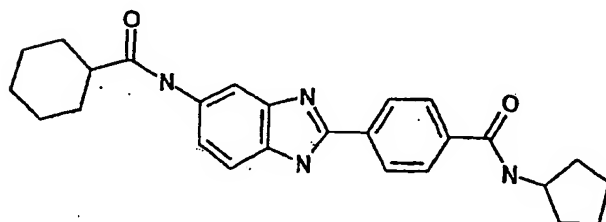
II.32



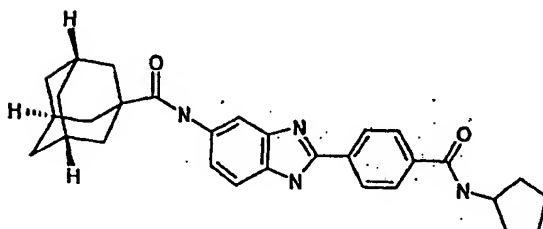
II.33



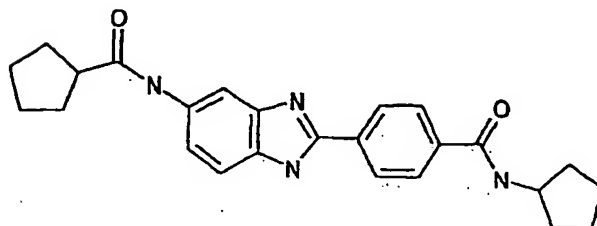
II.34



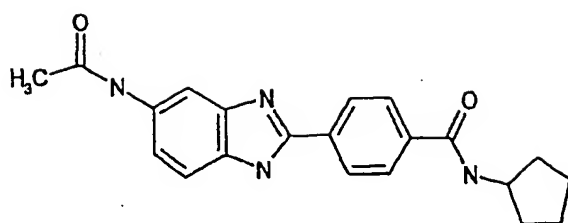
II.35



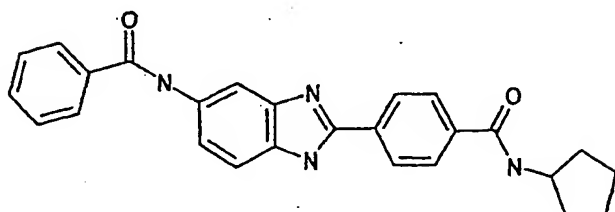
II.36



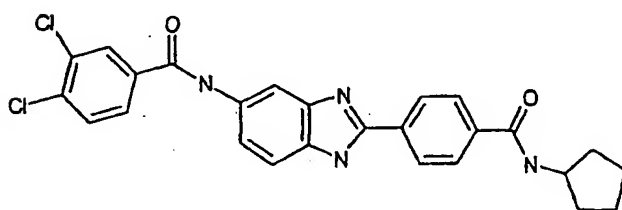
II.37



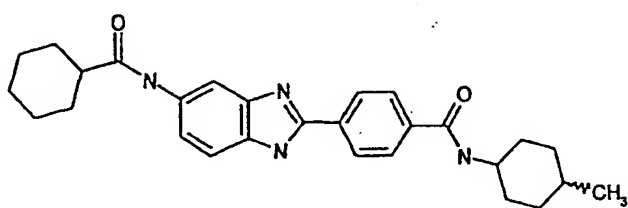
II.38



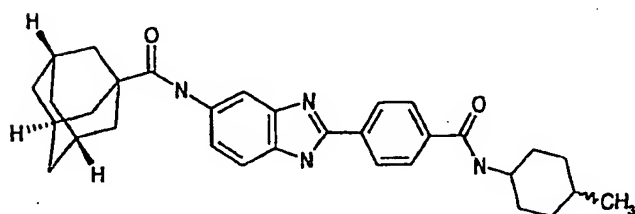
II.39



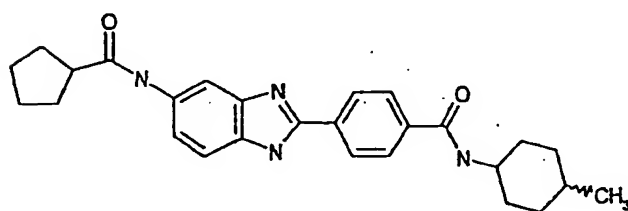
II.40



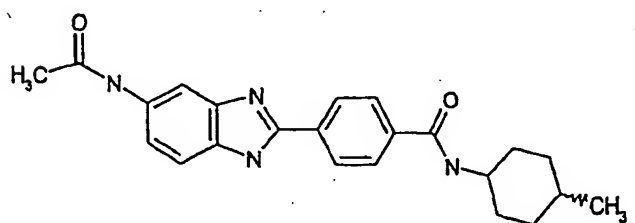
II.41



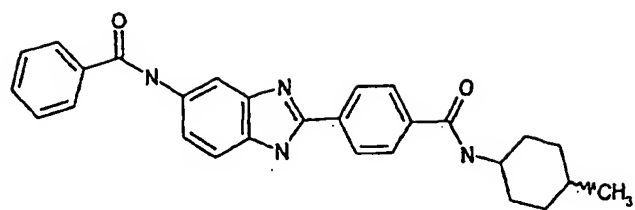
II.42



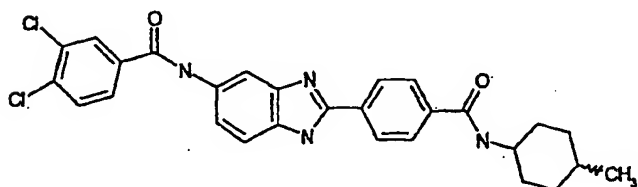
II.43



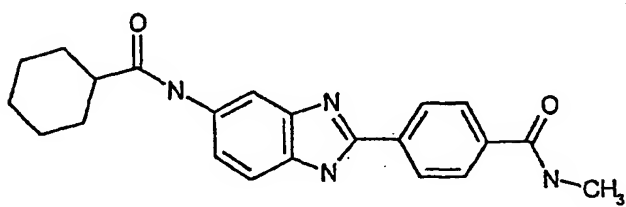
II.44



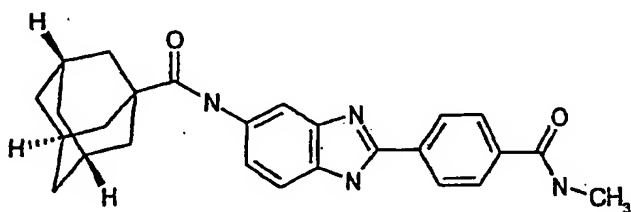
II.45



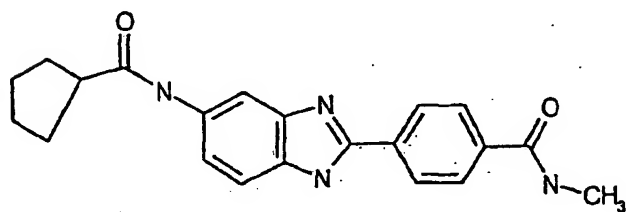
II.46



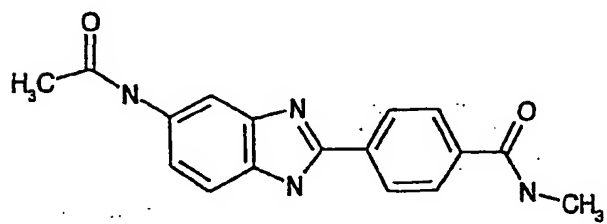
II.47



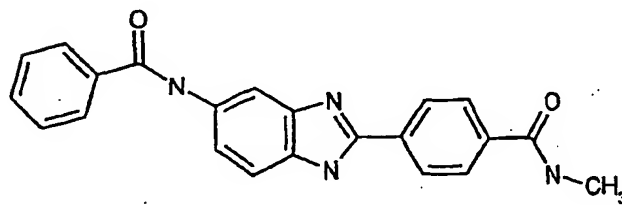
II.48



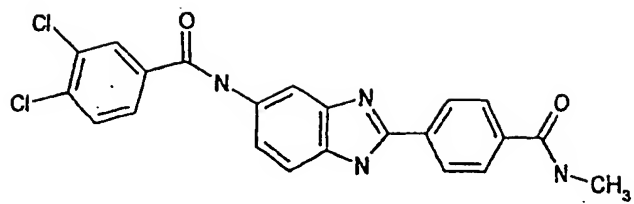
II.49



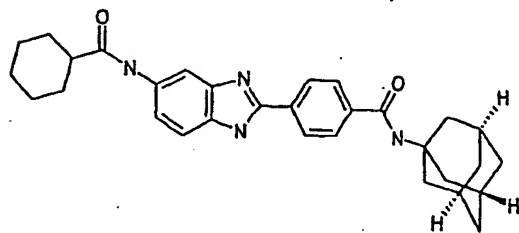
II.50



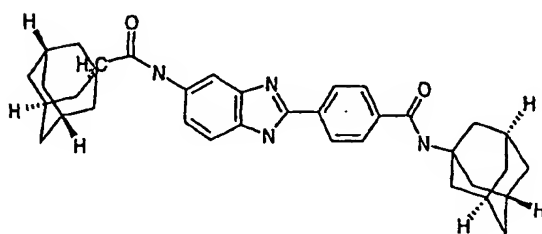
II.51



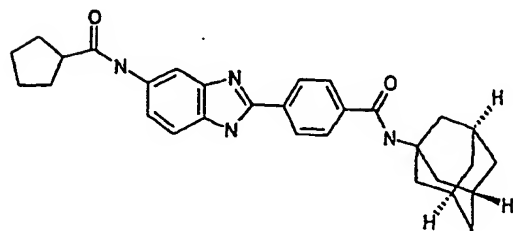
II.52



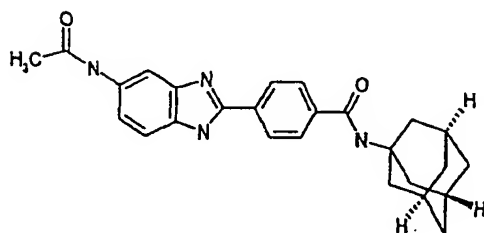
II.53



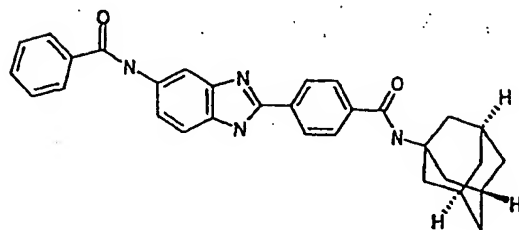
II.54



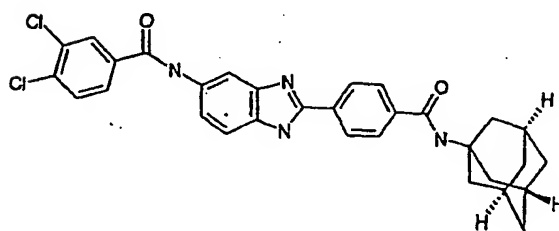
II.55



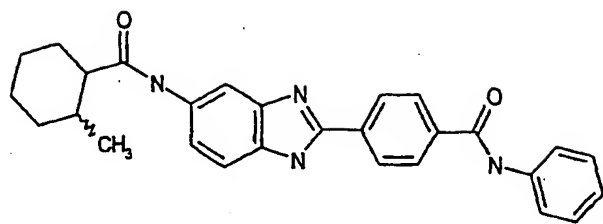
II.56



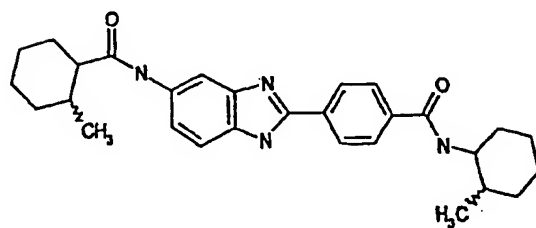
II.57



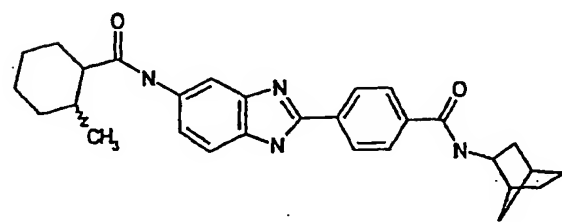
II.58



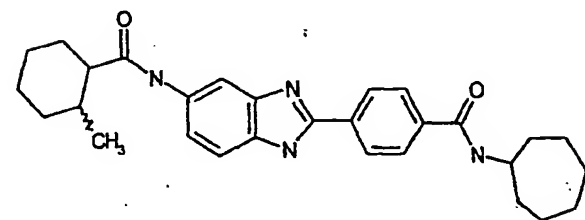
II.59



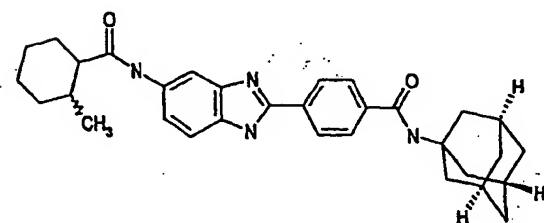
II.60



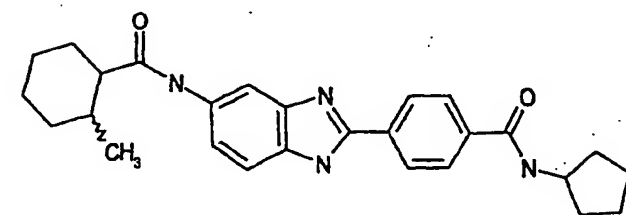
II.61



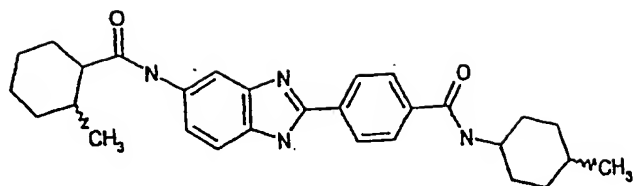
II.62



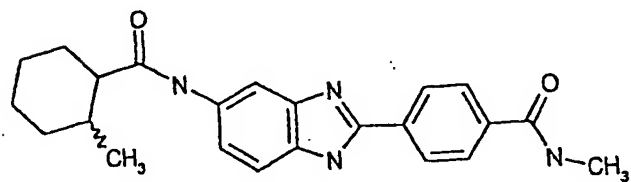
II.63



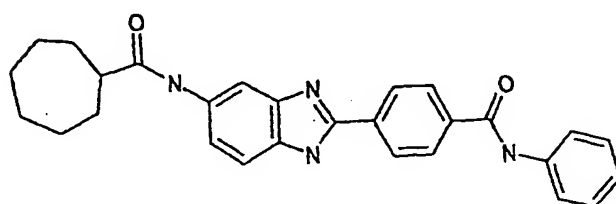
II.64



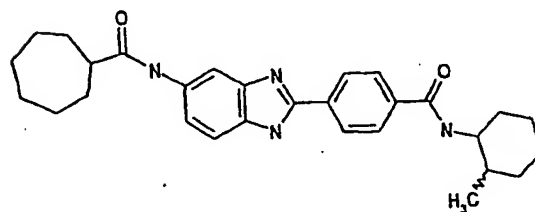
II.65



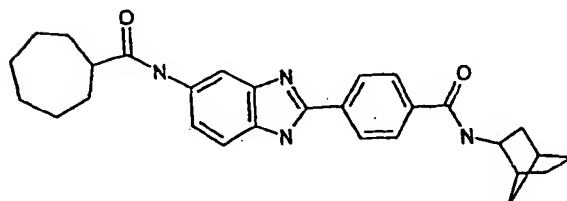
II.66



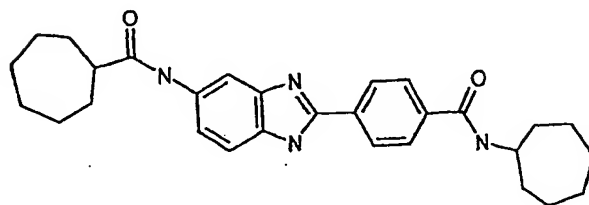
II.67



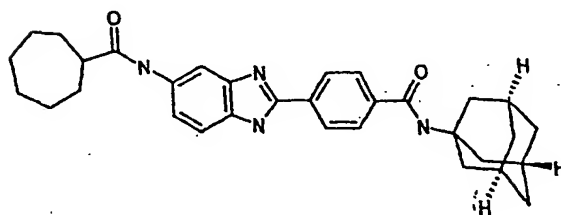
II.68



II.69

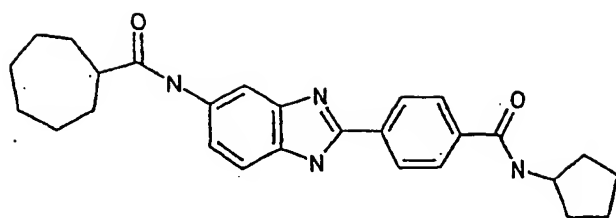


II.70

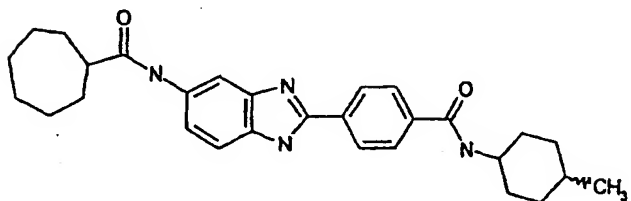


II.71

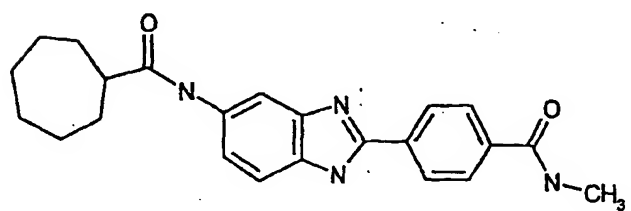




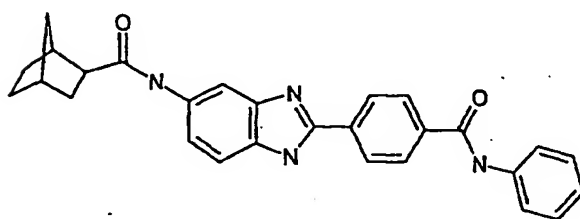
II.72



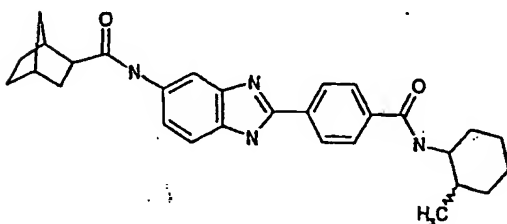
II.73



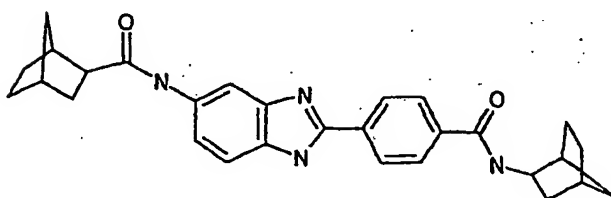
II.74



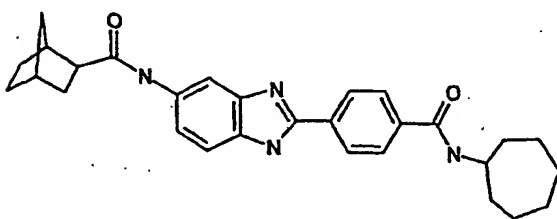
II.75



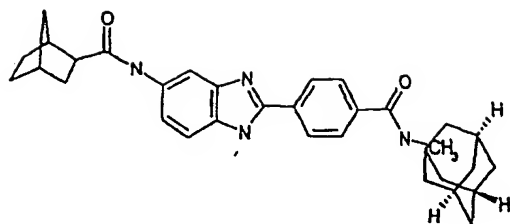
II.76



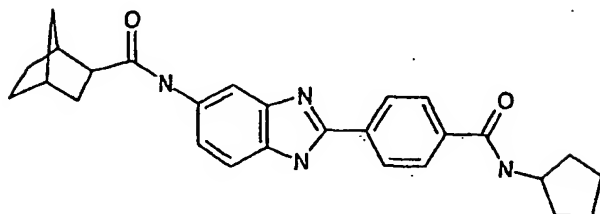
II.77



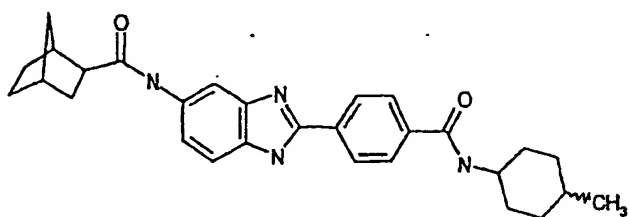
II.78



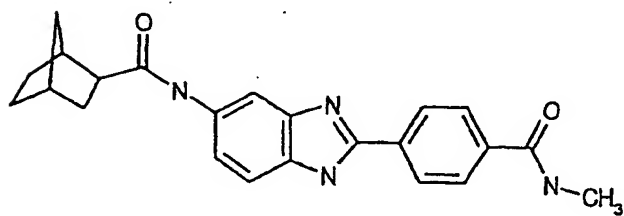
II.79



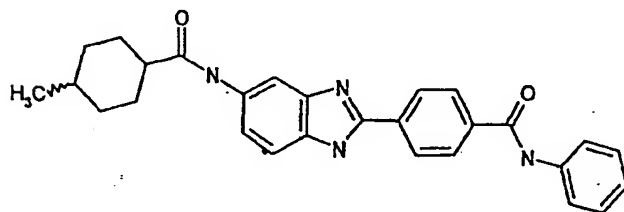
II.80



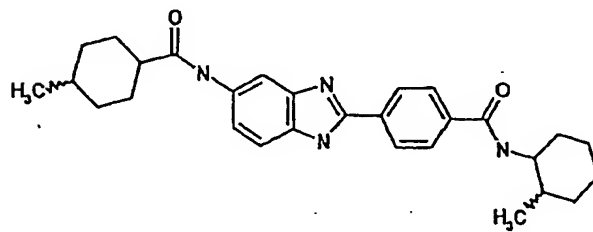
II.81



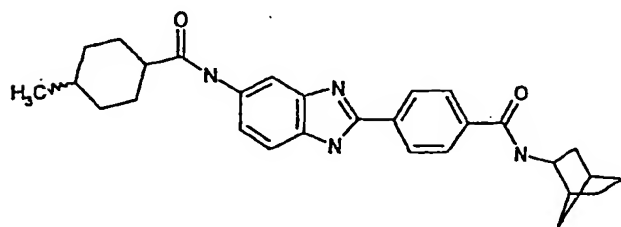
II.82



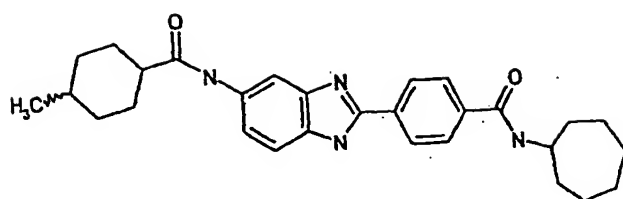
II.83



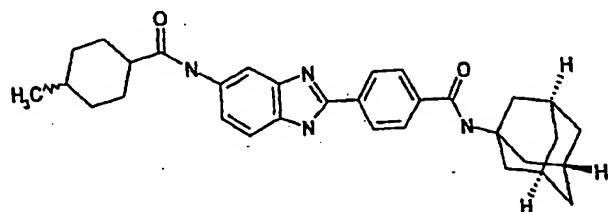
II.84



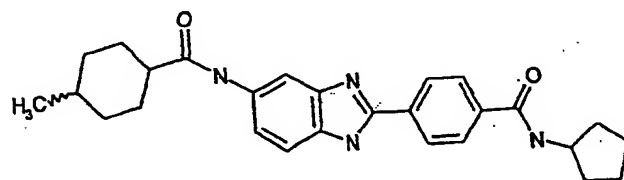
II.85



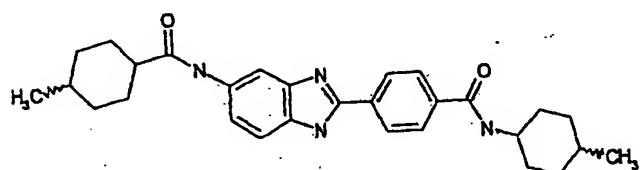
II.86



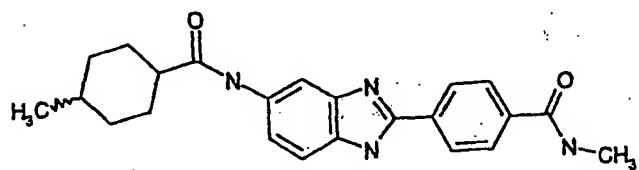
II.87



II.88



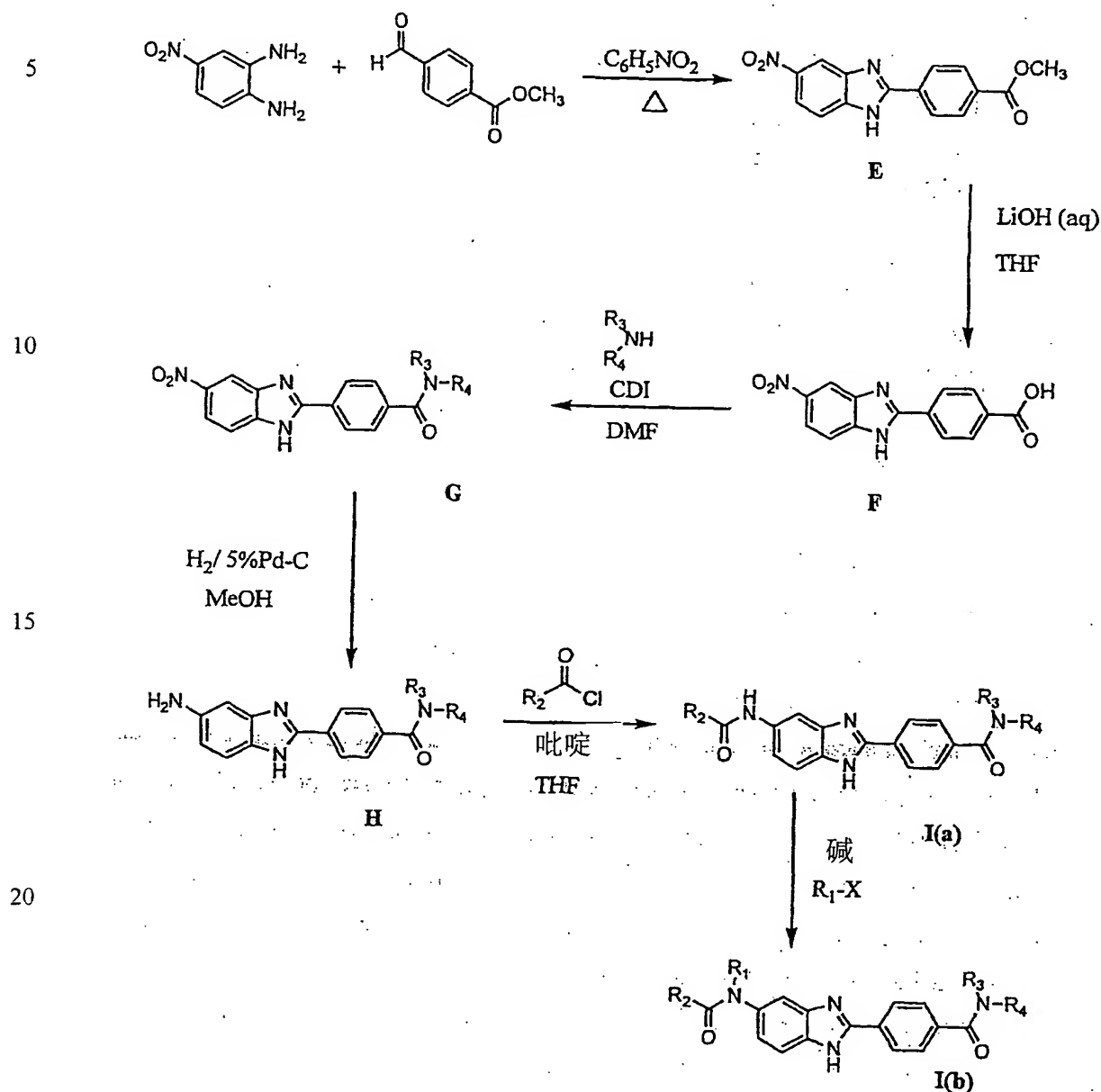
II.89



II.90

通过本领域已知的任何常规反应，可以合成类别 II 的化合物。合成的例子包括下列反应，如反应路线 II 所示：

### 反应路线 II



### 类别 II 化合物的合成

反应路线 II 显示了可以用于制备类别 II 化合物的一种方法。本领域技术人员可以理解多种不同的合成反应方案可以用于合成该类别 II 的化合物。并且，本领域技术人员可以理解多种不同的溶剂、偶合剂和反应条件均可用于该合成反应获得类似的结果。

在步骤 1 中，化合物 A 或其盐是从 4-硝基-1,2-苯二胺或其盐与烷基(如

- 4-甲酰基苯甲酸甲酯)行环缩合反应制备的。该环缩合反应可以在溶剂中加热下进行。溶剂的例子为将咪唑烷转化成咪唑的氧化剂的硝基苯或其它溶剂。相同的化合物可以通过两步反应制备，如下所述：在碱如三乙胺、DIEP、DMAP、或吡啶、或其他类似的碱存在下，二胺和 p-烷氧羰基苯甲酰氯反应；在环境温度下，用 PPA、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或其他的脱水剂环化得到的酰胺(通过除去一摩尔的水)，得到苯并咪唑环。

在步骤 2 中，用碱如氢氧化锂溶液或氢氧化钠水溶液处理化合物 E 或其盐，以水解酯得到酸，由此获得化合物 F 或其盐。脱保护反应可以在溶剂如水或醇如甲醇、乙醇、THF 等存在下发生。

- 10 在步骤 3 中，用氨或胺处理化合物 F 或其盐，获得化合物 G 或其盐。酰胺形成的反应可以在偶合剂存在下发生，或者通过将其转化为酰基氯，然后将其在溶剂中另一种碱存在下与胺如芳香胺、脂肪族胺、杂环胺等)反应，吸收产生的酸。该反应可以有或没有加热下进行。偶合剂的例子为 1,1'-羰基二咪唑(CDI)、EDC 和其他类似的偶合剂。溶剂的例子为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、THF、吡啶、三乙胺、或混和溶剂系统如 DMF 和 THF 等。

- 在步骤 4 中，化合物 G 或其盐可以进行还原以生成化合物 H 或其盐。优选地在溶剂系统中催化剂存在下可以进行催化氢化而完成该还原。催化剂是钨、镍、铂等等。用于催化氢化的试剂的例子为在 5%Pd-C 存在下的氢。该还原可以发生在羟基溶剂中，如甲醇或乙醇，或混合溶剂系统如 DMF-MeOH，或在醋酸中，或酸存在下的羟基溶剂中，等等。

- 在步骤 5 中，用酰基卤处理化合物 H 或其盐得到化合物 I 或其盐。该酰化反应可以在碱如三乙胺、DIEP、DMAP 或吡啶等存在下，在溶剂如 THF、DMF 或 Et<sub>3</sub>N、吡啶中发生。该反应可以有或没有加热下进行。该碱的一个具体例子是吡啶。该溶剂的一个具体例子是四氢呋喃(THF)。

- 如果需要，在步骤 6 中，在碱存在下用烷基卤化物处理化合物 I 或其盐以进行酰胺的 N-烷基化。为了去质子，通过应用碱如钠氢化钠烷基化仲酰胺，随后与烷基卤化物反应。该反应可在常规溶剂系统或在相转移条件下进行。还可以用重氮化合物烷基化酰胺。在另一个方法，通过  
30 在室温下用等摩尔量的酰胺化合物、Ph<sub>3</sub>P 和偶氮二羧酸二乙酯

(EtOOCN=NCOOEt)处理醇, 可以从醇开始制备 N-烷基酰胺。

化合物 I(b)是类别 II 的代表性化合物。

本领域技术人员可以理解顺序变化, 和更进一步理解与所示或已知的类似反应的适当的反应条件的变化, 这些方法适合用于上述过程, 制备化合物 E-I(b)。

在本发明描述的制备化合物 E-I(b)的方法中, 其保护基的要求是一般有机化学领域技术人员所熟知的, 因此, 适当保护基的应用也包括在本发明反应路线的过程中, 尽管这些保护基没有举例说明。引入与除去这些适当的保护基是有机化学领域所公知的, 例如参见 T.W. Greene, “有机合成的保护基团”, Wiley(纽约), 1981。

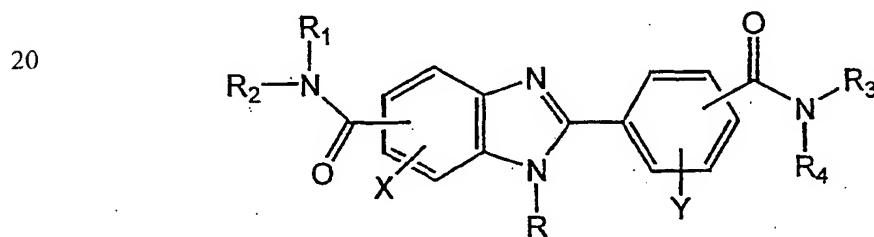
本发明描述的产品通过常规方法如萃取、蒸馏、色谱层析等分离。

在本发明中未描述的起始原料通过商业购买获得, 或是已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备。

上述化合物 E-I(b)的盐通过适当碱或酸与等化学计量的化合物 E-I(b)反应而制备。

### 类别 III 的化合物

按照本发明的小分子 IgE 抑制剂另一类包括苯并咪唑-二-酰胺化合物, 其如下列的类别(类别 III)所定义:



类别 III

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基,

其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素(polyhalogens), 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOR' COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR'和 CONR'R';

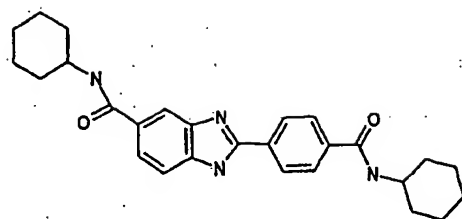
其中 R<sub>3</sub>和 R<sub>4</sub>独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

- 5 其中 R'选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

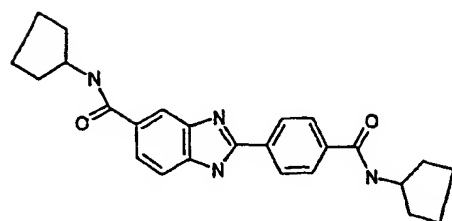
- 10 其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''; 和

其中 R''为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基选自直链、支链或环烷基。

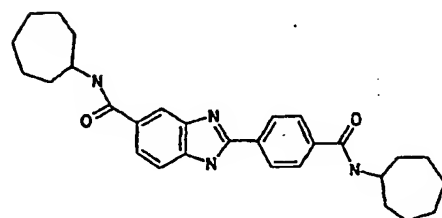
下列的特定的化合物包括在类别 III 的定义中:



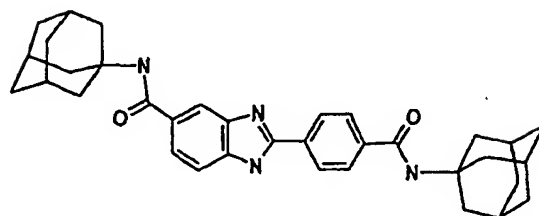
III.1



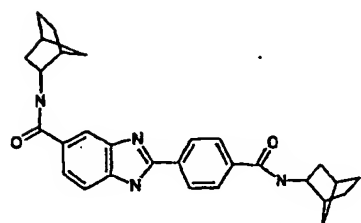
III.2



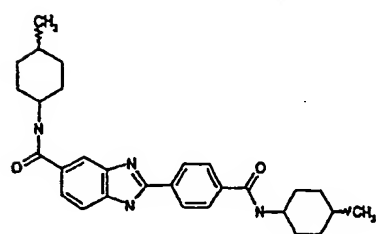
III.3



III.4

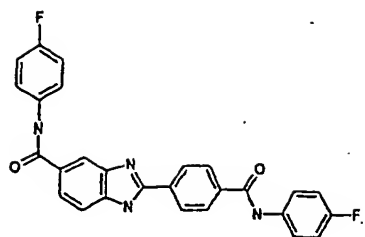


III.5

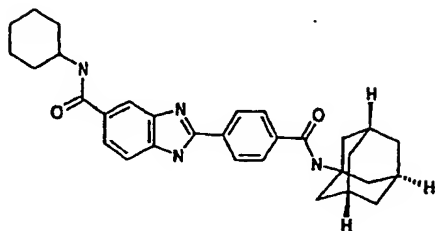


III.6

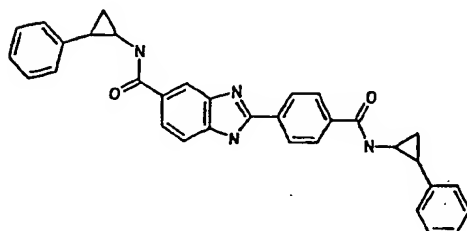




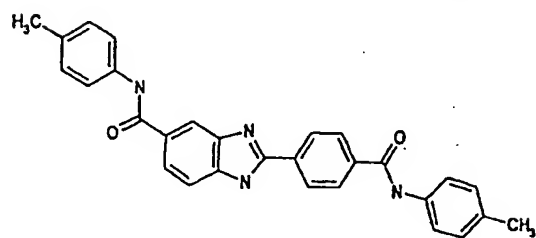
III.7



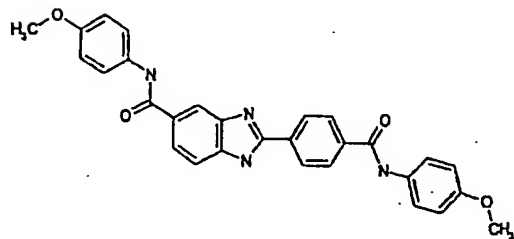
III.8



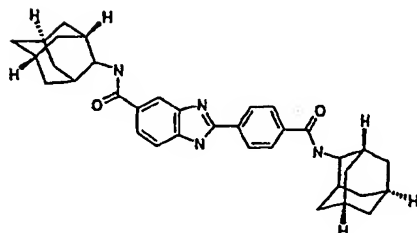
III.9



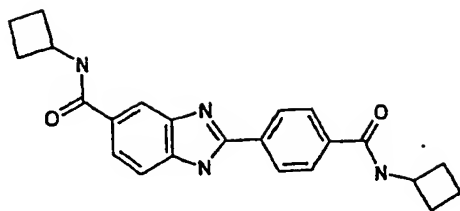
III.10



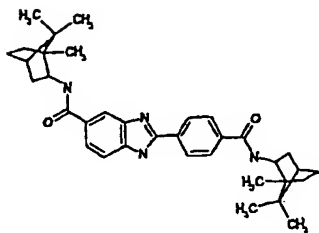
III.11



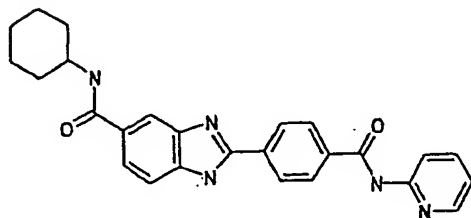
III.12



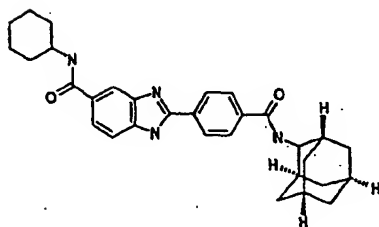
III.13



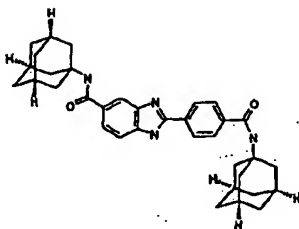
III.14



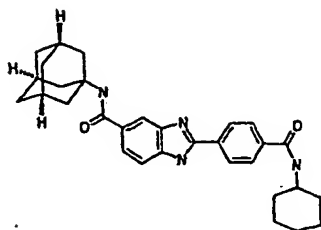
III.15



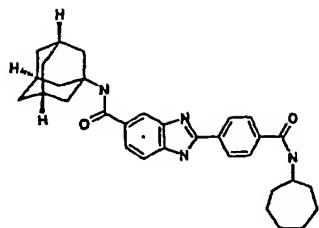
III.16



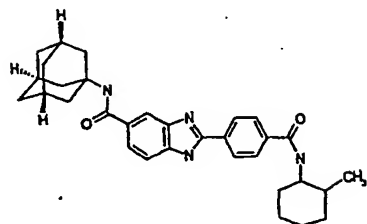
III.17



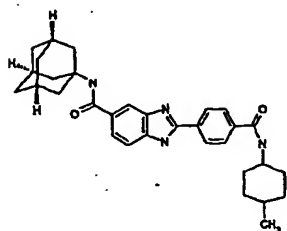
III.18



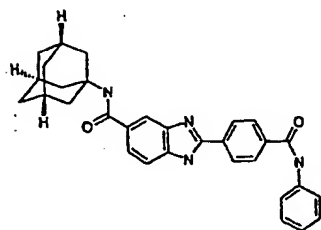
III.19



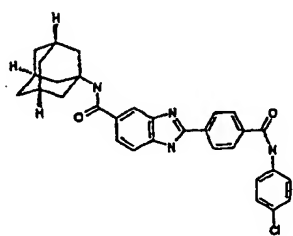
III.20



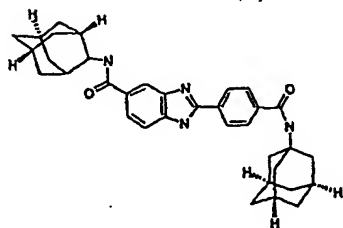
III.21



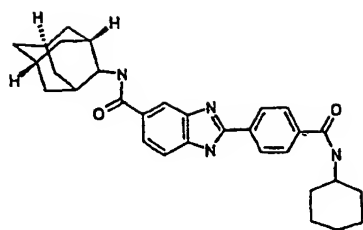
III.22



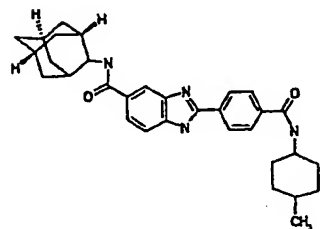
III.23



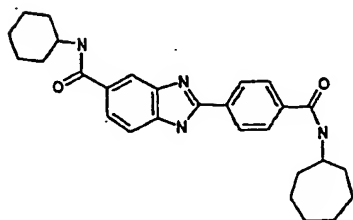
III.24



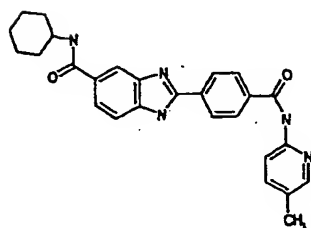
III.25



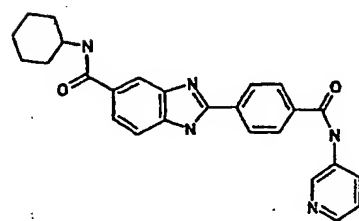
III.26



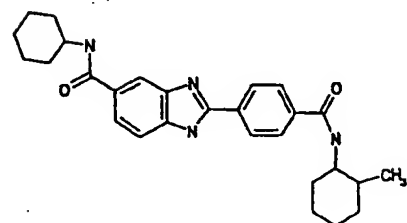
III.27



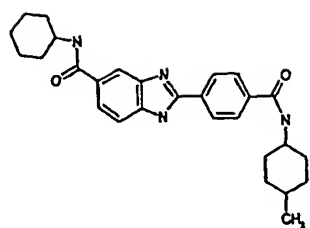
III.28



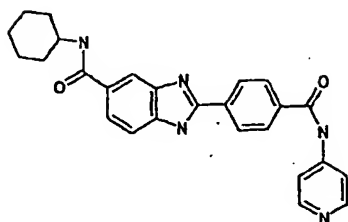
III.29



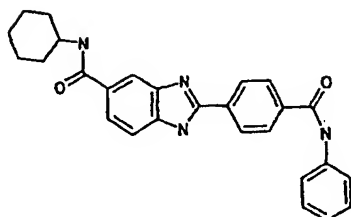
III.30



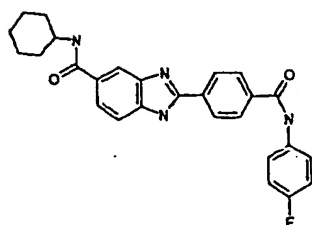
III.31



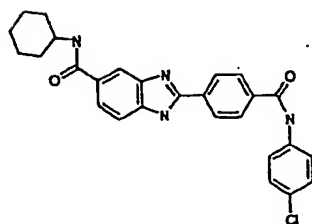
III.32



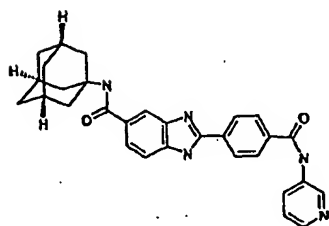
III.33



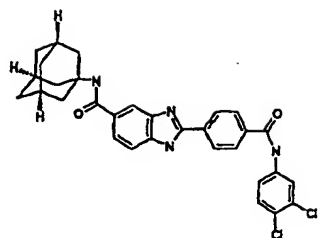
III.34



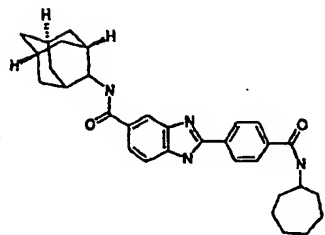
III.35



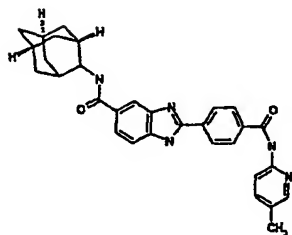
III.36



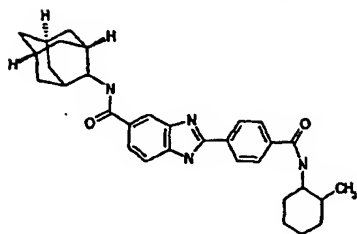
III.37



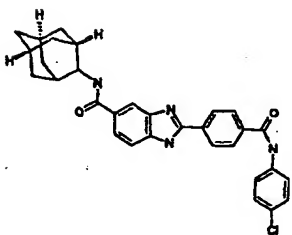
III.38



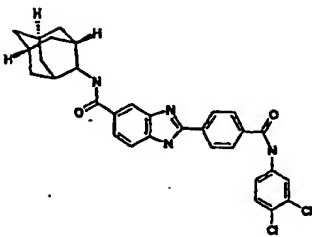
III.39



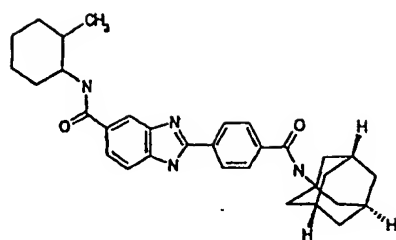
III.40



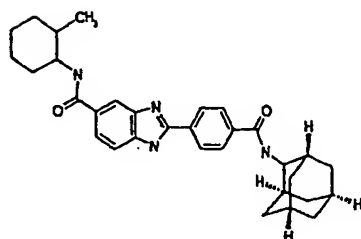
III.41



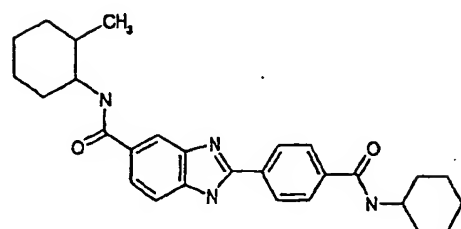
III.42



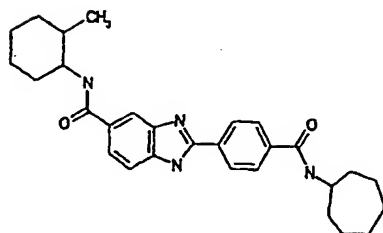
III.43



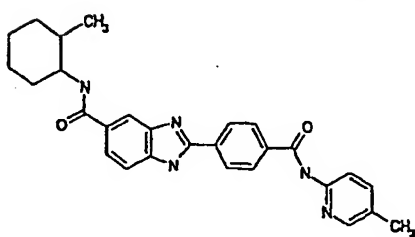
III.44



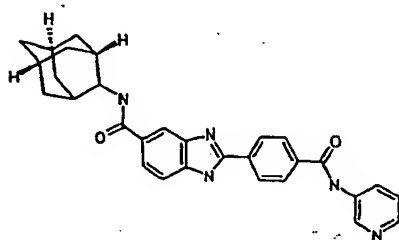
III.45



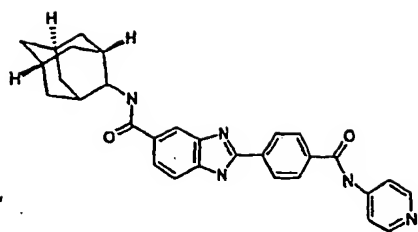
III.46



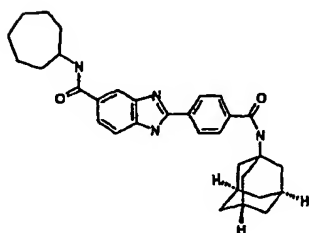
III.47



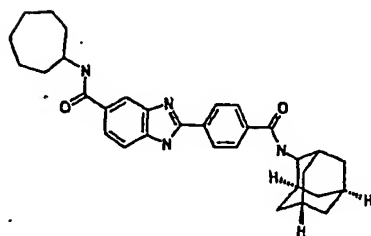
III.48



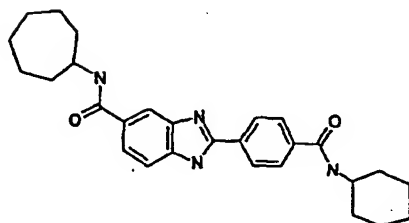
III.49



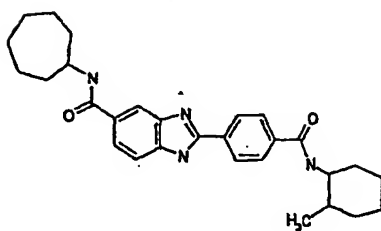
III.50



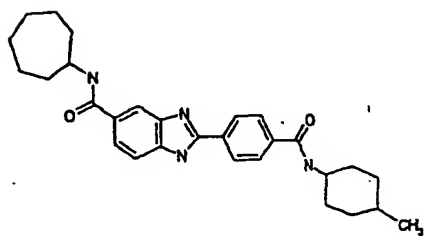
III.51



III.52

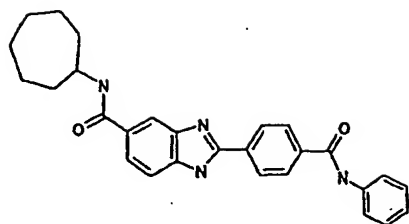


III.53

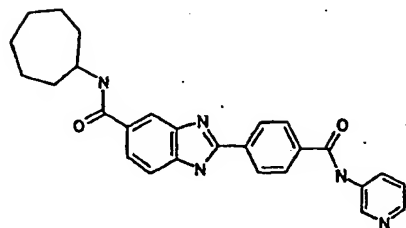


III.54

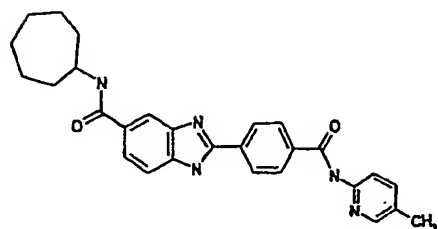




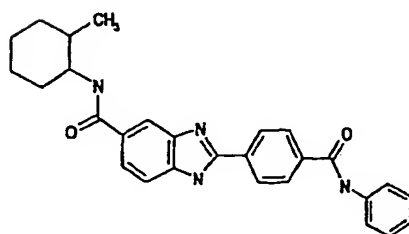
III.55



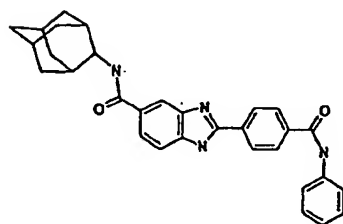
III.56



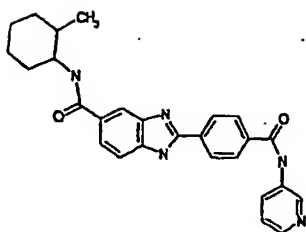
III.57



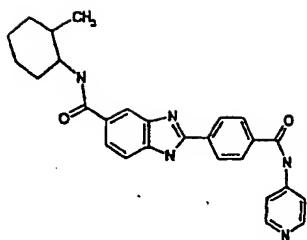
III.58



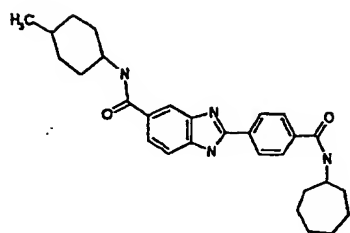
III.59



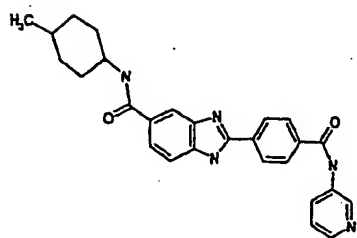
III.60



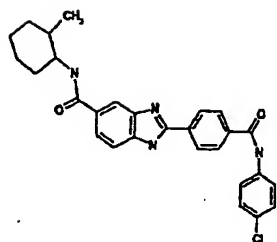
III.61



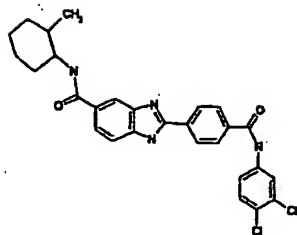
III.62



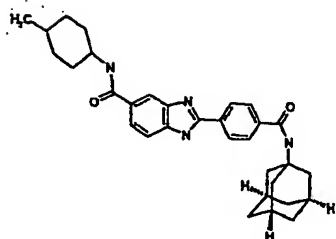
III.63



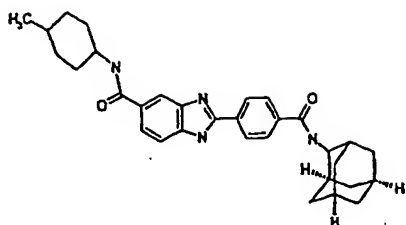
III.64



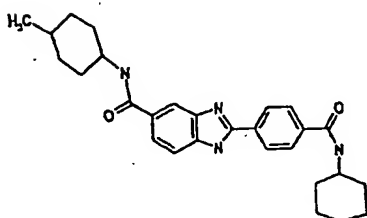
III.65



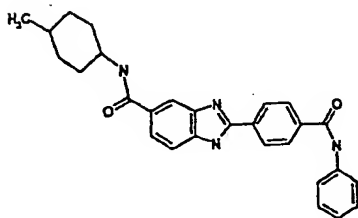
III.66



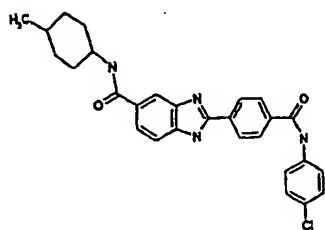
III.67



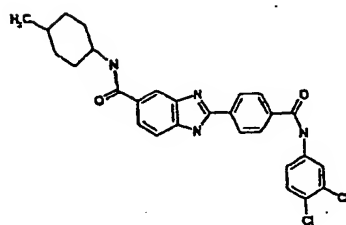
III.68



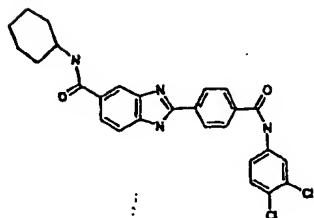
III.69



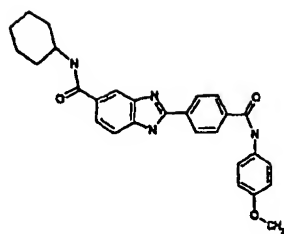
III.70



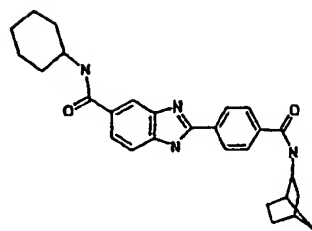
III.71



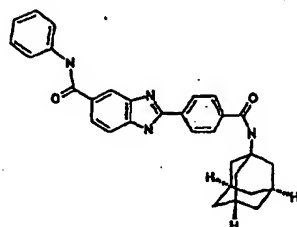
III.72



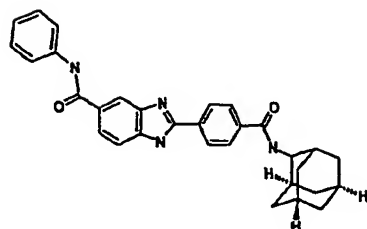
III.73



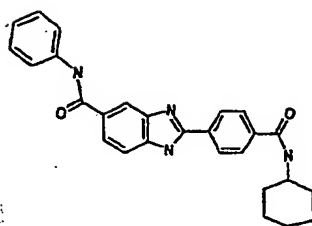
III.74



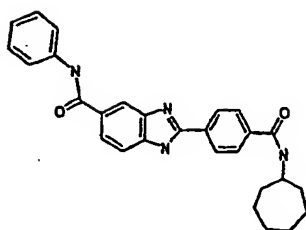
III.75



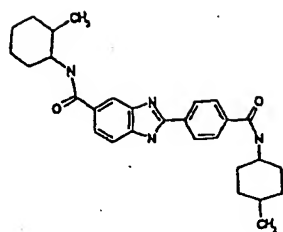
III.76



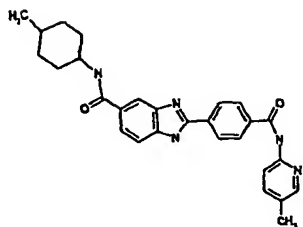
III.77



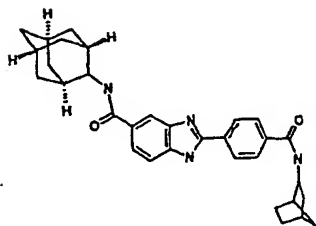
III.78



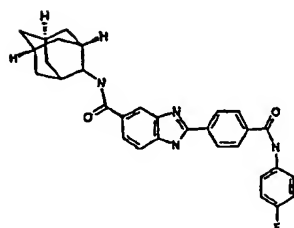
III.79



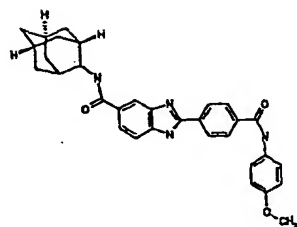
III.80



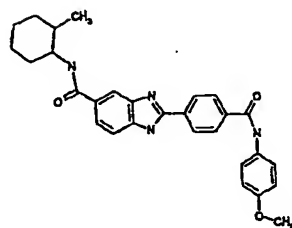
III.81



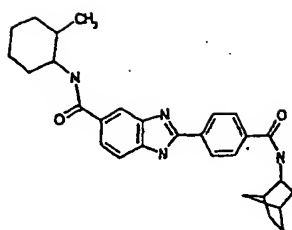
III.82



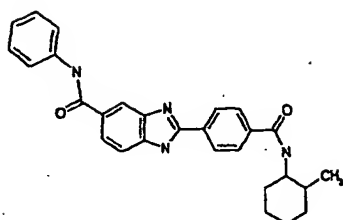
III.83



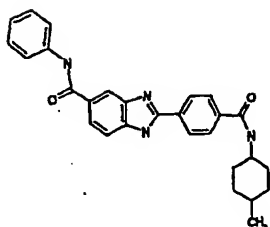
III.84



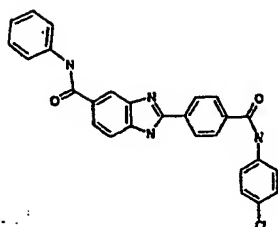
III.85



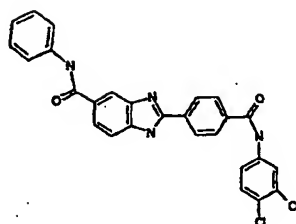
III.86



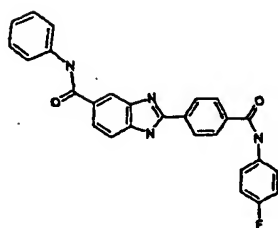
III.87



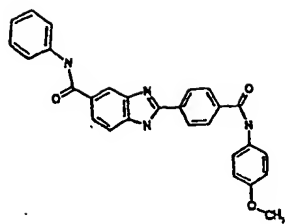
III.88



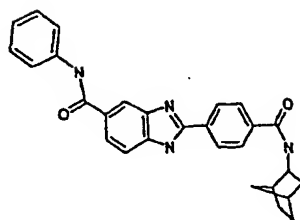
III.89



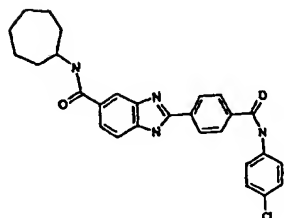
III.90



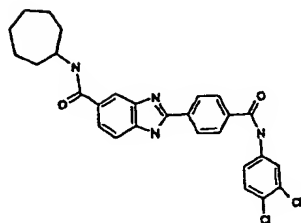
III.91



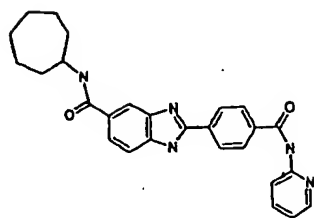
III.92



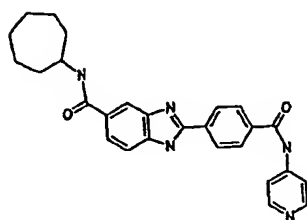
III.93



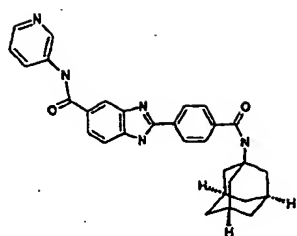
III.94



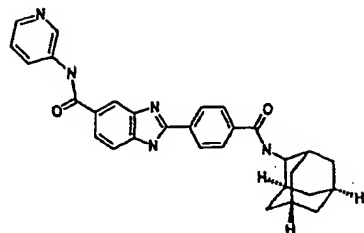
III.95



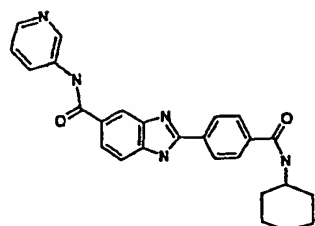
III.96



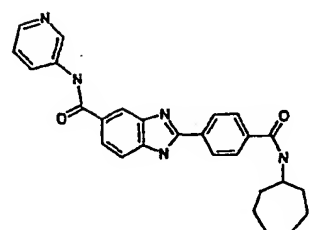
III.97



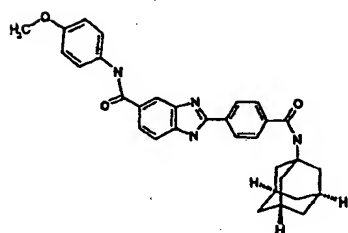
III.98



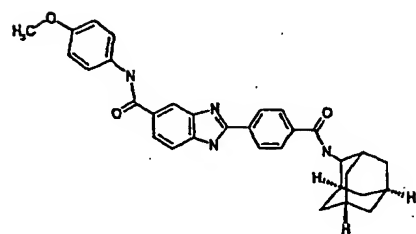
III.99



III.100

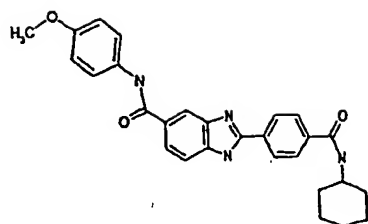


III.101

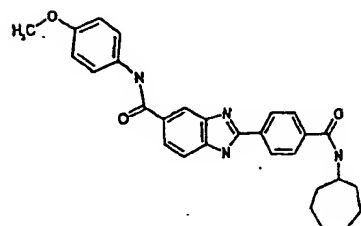


III.102

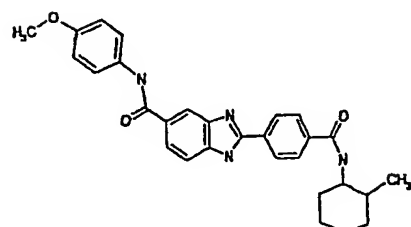




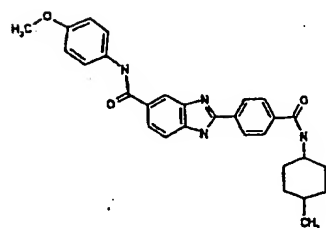
III.103



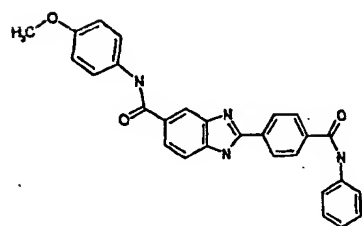
III.104



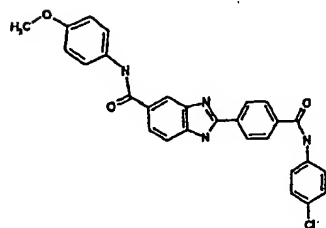
III.105



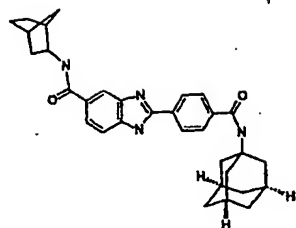
III.106



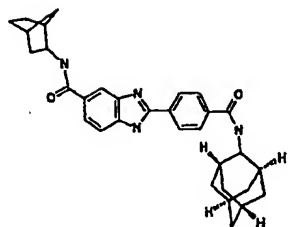
III.107



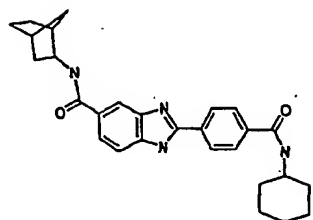
III.108



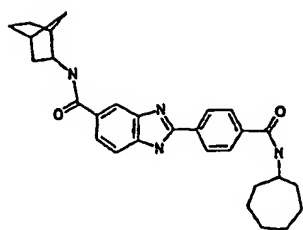
III.109



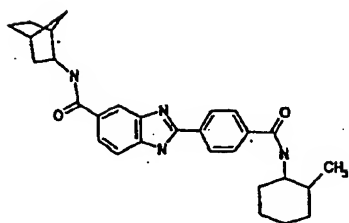
III.110



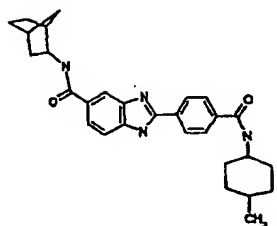
III.111



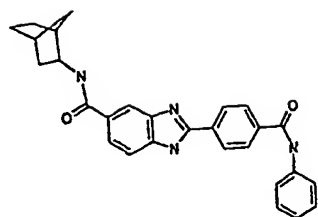
III.112



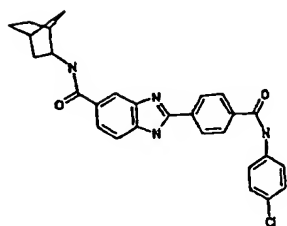
III.113



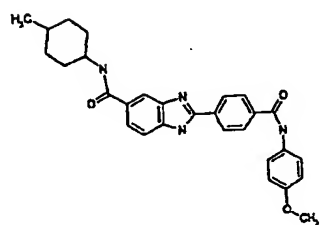
III.114



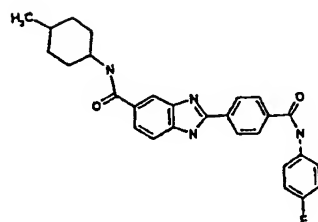
III.115



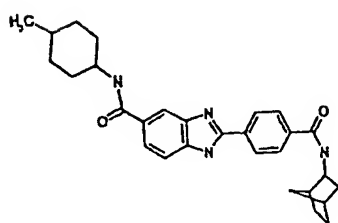
III.116



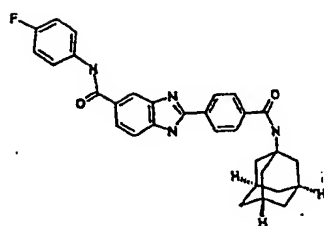
III.117



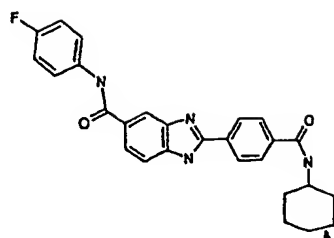
III.118



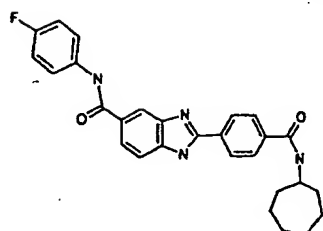
III.119



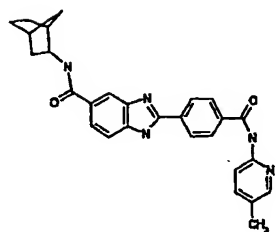
III.120



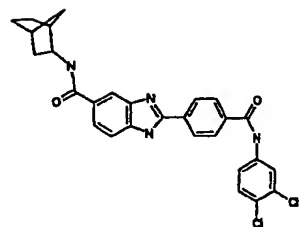
III.121



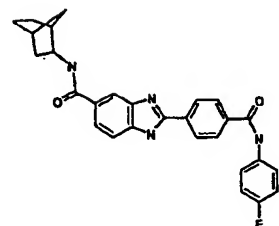
III.122



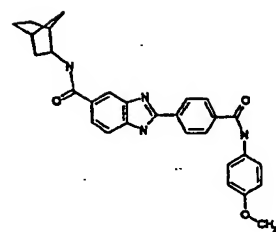
III.123



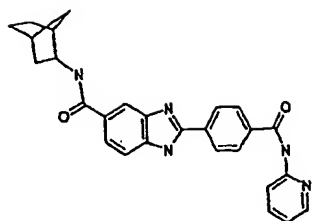
III.124



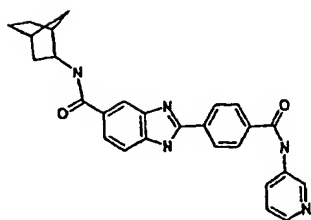
III.125



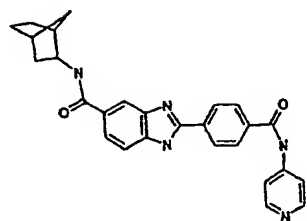
III.126



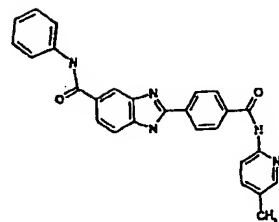
III.127



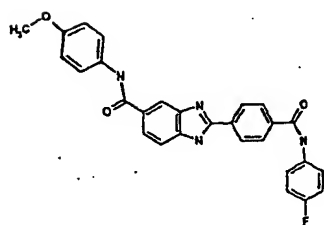
III.128



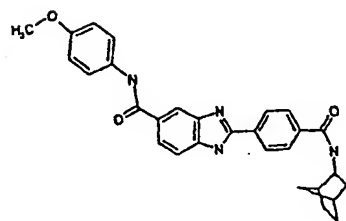
III.129



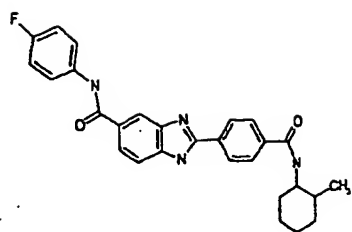
III.130



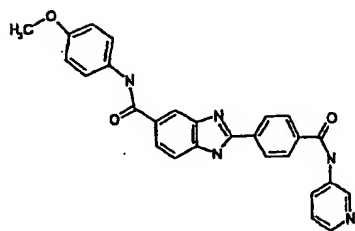
III.131



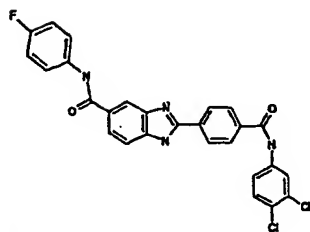
III.132



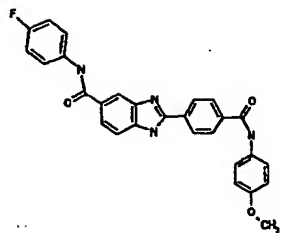
III.133



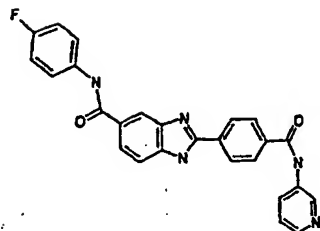
III.134



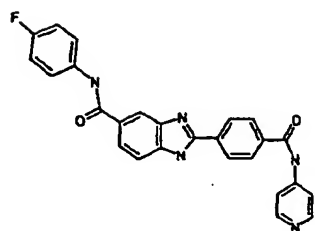
III.135



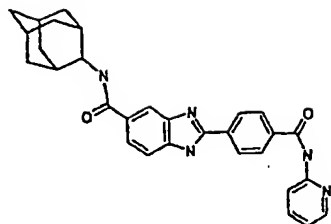
III.136



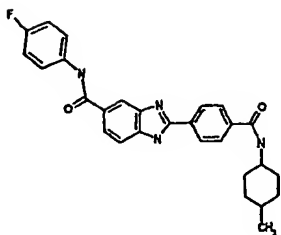
III.137



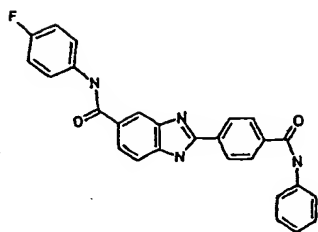
III.138



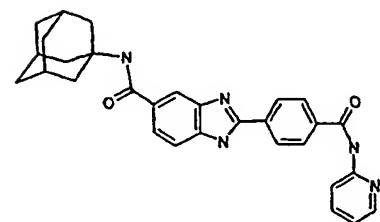
III.139



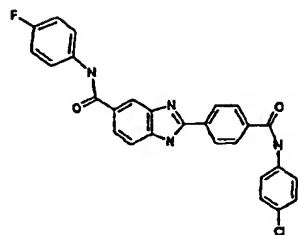
III.140



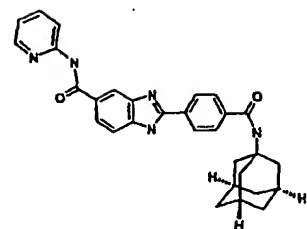
III.141



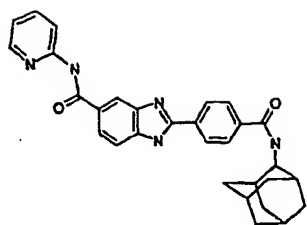
III.142



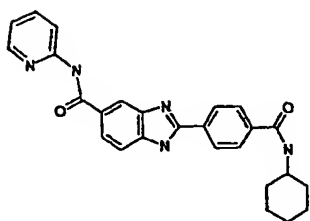
III.143



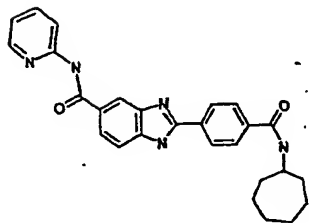
III.144



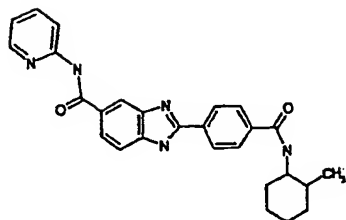
III.145



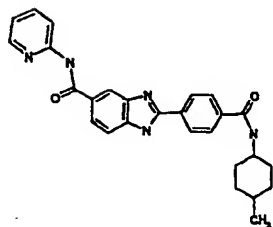
III.146



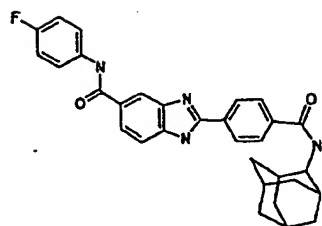
III.147



III.148

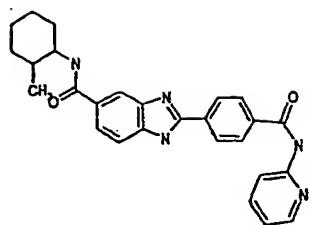


III.149

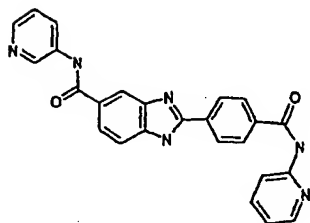


III.150

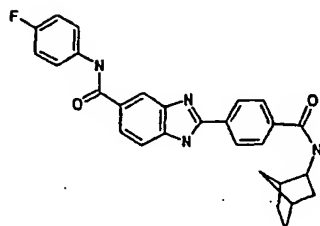




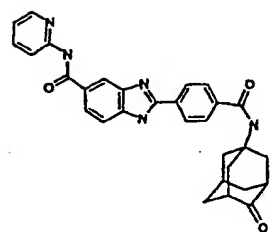
III.151



III.152



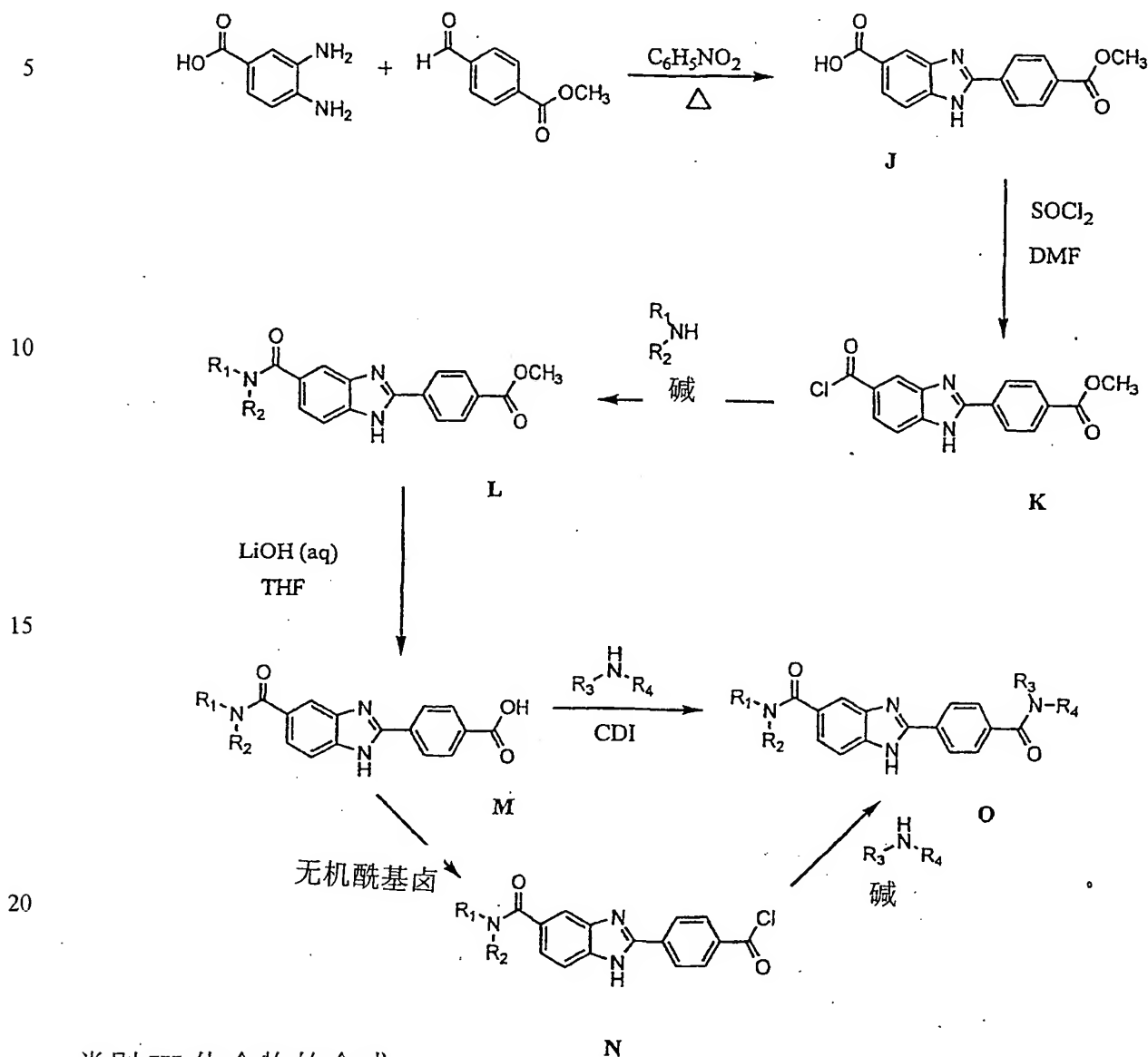
III.153



III.154

通过本领域已知的任何常规反应，可以合成类别 III 的化合物。合成的例子包括下列反应，如反应路线 III 所示：

### 反应路线 III



反应路线 III 显示了可以用于制备类别 III 化合物的一种方法。本领域技术人员可以理解多种不同的合成反应方案可以用于合成该类别 III 的化合物。并且，本领域技术人员可以理解多种不同的溶剂、偶合剂和反应条件均可用于该合成反应获得类似的结果。

在步骤 1 中，化合物 J 是从 3,4-二氨基苯甲酸或其盐与 4-烷氧基羰基苯甲醛进行环缩合反应制备的。该环缩合反应可以在溶剂中加热下进行。溶剂的例子为将咪唑烷转化成咪唑的氧化剂的硝基苯或其它溶剂。

相同的化合物可以通过两步反应制备，如下所述：在碱如三乙胺、DIEP、DMAP、或吡啶、或其他类似的碱存在下，二胺和 p-烷氧羰基苯甲酰氯反应；在环境温度下，用 PPA、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或其他的脱水剂环化得到的酰胺(通过除去一摩尔的水)，得到苯并咪唑环。

5        在步骤 2 中，用无机酰基卤如亚硫酸氯、POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub> 等，或有机酰基卤如草酰氯等，或混合的酐如氯甲酸 t-丁基酯等处理化合物 J 或其盐，得到化合物 K，或类似的反应中间体和其盐。该反应可以在溶剂中无机酰基卤、有机酰基卤或混合的酐存在下进行。该无机酰基卤的试剂的一个具体实例是亚硫酸氯。该溶剂的一个例子是 DMF。

10       在步骤 3 中，用氨或胺处理化合物 K 或其盐，获得化合物 L 或其盐。酰胺形成的反应可以在偶合剂存在下发生，或者通过将其转化为酰基氯或混合的酐，然后将其在溶剂中另一种碱存在下与胺(如芳香胺、脂肪族胺、杂环胺等)反应，吸收产生的酸。该反应可以有或没有加热下进行。偶合剂的例子为 1,1'-羰基二咪唑(CDI)、EDC 和其他类似的偶合剂。溶  
15       剂的例子为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、THF、吡啶、三乙胺、或混和溶剂系统如 DMF 和 THF 等。

在步骤 4 中，用碱如氢氧化锂溶液或氢氧化钠水溶液处理化合物 L 或其盐，以水解酯得到酸，由此获得化合物 M 或其盐。脱保护反应可以在溶剂如水或醇如甲醇、乙醇、THF 等存在下发生。

20       在步骤 5 中，用氨或胺处理化合物 M 或其盐，获得化合物 O 或其盐。酰胺形成的反应可以在偶合剂存在下发生，或者通过将其转化为酰基氯或混合的酐，然后将其在溶剂中另一种碱存在下与胺(如芳香胺、脂肪族胺、杂环胺等)反应，吸收产生的酸。该反应可以有或没有加热下进行。偶合剂的例子为 1,1'-羰基二咪唑(CDI)、EDC 和其他类似的偶合剂。溶  
25       剂的例子为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、THF、吡啶、三乙胺、或混和溶剂系统如 DMF 和 THF 等。

备选地，用无机酰基卤处理化合物 M 或其盐，以获得化合物 N 或其盐。该反应可以在溶剂中无机酰基卤存在下进行。该无机酰基卤的试剂的一个具体实例是亚硫酸氯。该溶剂的一个例子是 DMF。

30       然后，用氨或胺处理化合物 N 或其盐，获得化合物 O 或其盐。酰胺

形成的反应可以在溶剂中、碱存在下发生。

化合物 O 是类别 II 的代表性化合物。

本领域技术人员可以理解顺序变化, 和更进一步理解与所示或已知的类似反应的适当的反应条件的变化, 这些方法适合用于上述过程, 制

5 备化合物 J-O。

在本发明描述的制备化合物 J-O 的方法中, 其保护基的要求是一般有机化学领域技术人员所熟知的, 因此, 适当保护基的应用也包括在本发明反应路线的过程中, 尽管这些保护基没有举例说明。引入与除去这些适当的保护基是有机化学领域所公知的, 例如参见 T.W. Greene, “有机合成的保护基团”, Wiley(纽约), 1981。

本发明描述的产品通过常规方法如萃取、蒸馏、色谱层析等分离。

在本发明中未描述的起始原料通过商业购买获得, 或是已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备。

上述化合物 J-O 的盐通过适当碱或酸与等化学计量的化合物 J-O 反应而制备。

## 实施例 1

### 类别 I 的化合物制备

#### A. 苯并咪唑酰胺(carboxamides)化合物的制备

#### 20 2-[4-硝基苯基]苯并咪唑-5-羧酸的制备

将 3,4-二氨基苯甲酸(300g; 1.97 摩尔)和 4-硝基苯甲醛 (298g; 1.97 摩尔)在硝基苯(15L)中的混合物在 155°C-160°C 下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 过滤沉淀的固体, 用乙醚洗涤几次以除去全部的硝基苯。用在热 DMF(2L)中的活性炭处理产物, 过滤, 然后在室温下搅拌, 用乙醚(6L)稀释, 得到 393g 固体。在此用在热 DMF (1L) 中的活性炭处理粗产物, 过滤, 然后用甲醇(5L)稀释, 并冷却至大约 0°C。然后再从 DMF 和乙醚中结晶产物, 得到 225g 纯产物。其用于下一步骤。

#### 2-[4-硝基苯基]苯并咪唑-5-(N-环己基)羧基酰胺的制备

然后如下所示将羧酸转化为环己基酰胺。在室温下搅拌酸(1.0g; 3.53mmol)和 CDI (0.6g, 4.24mmol)在 DMF(20 毫升)中的混合物 3 小时,

然后冷却至 0℃，并用环己基胺(0.36g, 0.42 毫升; 3.65mmol)处理，搅拌 1h，然后过滤。从 DMF 和乙醚中重结晶粗产物，得到 0.68g 所需产物。其不经过进一步纯化而用于下一步。在 TLC 显示该产物为单一点，不同于起始原料。

#### 5 2-[4-氨基苯基]苯并咪唑-5-(N-环己基)羧基酰胺的制备

将上述酰胺化合物(0.5g; 1.37mmol)、5% Pd-C(0.35g)和甲醇的混合物在氢气氛下搅拌，直到消耗掉所需量的氢气。过滤催化剂，浓缩滤液得到固体(430g)。在 TLC 显示该产物为单一点，不同于起始原料。

#### 10 2-[4-((5-甲基异噁唑基)-3-脲基)苯基]苯并咪唑-5-(N-环己基)羧基酰胺的制备

将 5-甲基异噁唑-3-羧酸(0.23g; 1.80mmol)、草酰氯(0.46g; 3.58mmol)和一滴 DMF 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 毫升)中的混合物加热回流一小时。反应混合物浓缩至干燥，粗制的酰基氯用于下一步反应。将上述胺(0.5g; 1.50mmol)、粗制的酰基氯、THF(50 毫升)和吡啶(0.54g)的混合物回流过夜。将反应混合物倒入水(600 毫升)中。过滤粗产物、以水和己烷洗涤并干燥。产量为 380mg，熔点>310℃。产物在 TLC 显示为单一点。

#### B. 2-[4-(N-(1-金刚烷基-酰胺基)苯基)苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺 2-[4-硝基苯基]苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺的制备

20 将 2-[4-硝基苯基]苯并咪唑-5-羧酸(20.0g; 0.07 摩尔)和 CDI(17.2g; 0.11 摩尔)在 DMF 中的混合物于室温下搅拌三小时，然后冷却至 0℃，然后加入 2-氨基吡啶(7.3g; 0.078 摩尔)，在室温下连续搅拌过夜。HPLC 显示该反应未完全。加入另外量的 CDI (17.2g)和 2-氨基吡啶(7.3g)，然后加热以制备澄清溶液，并再搅拌 24 小时。TLC 分析显示该反应未完全。

25 因此加入另外量的 2-氨基吡啶(7.3g)与 DMAP(13.4g; 0.11mol)，搅拌过夜。TLC 显示此反应完成，反应混合物倒入水(3.0L)中，搅拌一小时，过滤，以水和乙醚(3×100mL)洗涤并干燥。产率为 17g(67%)。其不经过任何其它纯化用于下一步。TLC 显示为单一点(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH: 9:1)。

#### 2-[4-氨基苯基]苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺的制备

30 将 2-[4-硝基苯基]苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺(17g; 0.47 摩尔)

和 5%Pd-C(93.0g)的混合物在甲醇(1.0L)和 DMF(200mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌,直到反应完全。过滤催化剂并浓缩,然后倒入水(5.0L)中、过滤、以水和乙醚(3×100 mL)洗涤,并在 80℃、真空下干燥。产量为 10g,熔点 260℃-265℃。TLC 显示为单一点,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH (9:1)做洗脱剂。

#### 5 2-[4-(N-(1-金刚烷基-酰胺基)苯基)苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺

将 2-[4-氨基苯基]苯并咪唑-5-(N-2-吡啶基)羧基酰胺(2.6g; 7.89mmol)和吡啶(2.9mL)在 THF(250mL)中的混合物加热制备澄清溶液。然后用在 THF(10mL)中的 1-金刚烷基碳酰氯(1.88g; 9.47mmol)处理反应混合物,将混合物加热回流 24 小时。将混合物倒入水(1.5L)中,搅拌一小时、过滤、以水(3×50 mL)和乙醚(3×50mL)洗涤并干燥。以活性炭处理,并从 THF 和甲醇中重结晶。滤液用乙醚(150mL)稀释,并冷却至-70℃ 4 小时,这时产物结晶出来。过滤、以乙醚洗涤并干燥。产量为 2.9g,熔点 333℃-336℃。TLC 显示为单一点,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH (9:1)做洗脱剂。

#### 15 实施例 2

##### 类别 II 的化合物的制备

##### A. 2-(4-N-(2-甲基-环己基)苯甲酰氨基)-5-(苯甲酰氨基)-苯并咪唑的制备 2-(4-甲酯基-苯基)-5-硝基-苯并咪唑的制备

4-硝基苯-1,2-二氨(634g)和 4-甲酰基苯甲酸甲酯(680g)的混合物在硝基苯(17L)中、150℃-155℃下加热 24 小时,冷却到室温,过滤、以乙醚(3×1.0L)洗涤,干燥得到所需产物。产量 800g, TLC 显示单一点:洗脱液(9:1)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH。

##### 2-(4-羧基-苯基)-5-硝基-苯并咪唑的制备

在室温、搅拌下,用 LiOH(339g)处理上述酯(800g)、THF(2.7L)和水(2.6L)的混合物。反应进展由 TLC 监测直到水解完全。反应混合物以热水(2.0L)稀释,活性炭处理,然后过滤。滤液以 2.0 公斤的冰和水(1.0L)稀释并以浓 HCl 酸化。过滤产物,水洗涤,然后从热 DMF(7.0L)(以活性炭处理)中重结晶,并过滤。滤液以乙醚(7.0L)稀释,并冷却到 4.0℃。过滤产物,以乙醚洗涤并干燥。产量 537g;熔点>355℃。TLC 为单一点:洗脱液(9:1)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH。

## 2-(4-N-(2-甲基-环己基)苯甲酰氨基)-5-硝基-苯并咪唑的制备

将上述酸 (20.0g)在 DMF(400mL)中的混合物用 CDI (13.7g)处理, 将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用 2-甲基-环己胺(11.2g)处理。反应混合物加热回流 16 小时。倒入冰水(3.0L)中, 在室温下搅拌 16 小时。过滤粗产物、用水(3×100 mL)和乙醚洗涤, 并干燥。产量 19g; TLC 为单一点: 洗脱液(9:1)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH。

## 2-(4-N-(2-甲基-环己基)苯甲酰氨基)-5-氨基-苯并咪唑的制备

将上述的硝基酰胺(19.0g)在 MeOH(600mL)中、5% Pd-C(4.0g)存在下氢化。过滤催化剂, 真空浓缩滤液, 以乙醚(200mL)处理残余物并过滤。然后将残余物从 THF、MeOH 和己烷中重结晶。过滤产物、以己烷洗涤并烘干。产量 10.5g; TLC 为单一点: 洗脱液(9:1)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH。

## 2-(4-N-(2-甲基-环己基)苯甲酰氨基)-5-(苯甲酰氨基)-苯并咪唑的制备

将上述的胺 (0.5g)在 THF(50mL)和吡啶(0.53mL)中的混合物加热至澄清溶液, 逐滴用在 10mL THF 中的苯甲酰氯(0.24g)处理该溶液。将反应混合物加热回流 24 小时, 冷却然后倒入水(600mL)中。过滤产品、以水, 乙醚洗涤并干燥。用在热 THF-甲醇中的活性炭处理粗产物, 并过滤。

滤液以乙醚稀释并冷却。过滤产品、以乙醚洗并干燥。产量 338mg; 熔点 285-289℃; TLC 为单一点: (9:1)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH。

## 20 实施例 3

## 类别 III 的化合物的制备

A. 2-(4-环己基氨基甲酰基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环己基酰胺的制备  
2-(4-甲酯基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸的制备:

将 3,4-二氨基苯甲酸(300g)和 4-甲酰基苯甲酸甲酯(324g)在硝基苯(8.0L)中的混合物在 150℃-155℃下加热 24 小时, 然后冷却到<10℃, 这时产物结晶出来。过滤, 然后用乙醚(3×200mL)洗涤, 并真空干燥。产量 320g; 熔点 308℃-309℃。其未经过另外的纯化而用于下一步。

## 2-(4-羧基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸的制备

2-(4-甲酯基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(4.1g)在 THF(15mL)和水(18mL)和 LiOH(1.74g)中的混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后与热水

(100mL)和活性炭混合。过滤混合物，滤液以冰和水(100mL)稀释，并以浓缩 HCl 酸化。过滤该粗制的二酸、水和乙醚洗涤，然后从 THF 和 MeOH 重结晶。产量 3.3g; TLC 单一点 [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}(9:1)$ ]。

#### 2-(4-环己基氨基甲酰基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸环己基酰胺的制备

5 将 2-(4-羧基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(0.50g)在 DMF(50mL) 和 N-甲基吗啉(0.72g)中的混合物冷到 $-10^{\circ}\text{C}$ - $20^{\circ}\text{C}$ ，然后逐滴加入氯甲酸异丁基酯(0.60g)保持该温度。10 分钟后，逐滴加入在 DMF(10mL)中的环己胺(0.53g)。然后将混合物缓慢升温至室温，并搅拌 48 小时。反应由 TLC 监测反应完成。然后将混合物倒入水(600mL)中，过滤、以水和乙醚洗涤，  
10 从 THF 和 MeOH 中重结晶。应用活性炭处理，进行第二次重结晶，得到纯化产物。产量 270mg; 熔点  $334^{\circ}\text{C}$ - $337^{\circ}\text{C}$ 。

#### B. 2-(4-甲酯基-苯基)-5-(N-环己基-酰胺)-苯并咪唑的制备

将 2-(4-甲酯基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸(5.0g)在 DMF(250mL)和  
15 CDI(7.1g)中的混合物在室温下搅拌 3.0 小时，然后用环己胺(2.0g)处理，并回流 96 小时。冷却反应混合物，然后倒入水(2.0L)中，在室温下搅拌 16 小时。过滤产物、以水和乙醚洗涤，然后从 THF，甲醇和乙醚中重结晶。产量 0.4g。TLC 为单一点 (9:1)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 。

水解该酯以产生酸，其被用于与多种胺偶合，生成不对称二酰胺化  
20 合物。

#### C. 2-(4-(N-环己基)-苯甲酰氨基)-苯并咪唑-5-羧酸和不对称二酰胺化合物的制备

将 3,4-二氨基苯甲酸(1.71g)和 4-(N-环己基)-苯甲酰氨基)-苯甲醛(2.6g)  
25 在 200mL 硝基苯中的混合物在  $150\text{-}155^{\circ}\text{C}$  下加热 16 小时。冷却，过滤，以乙醚洗并干燥。产量 1.9g; TLC 为单一点 (9:1)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 。

该酸然后与多种胺偶合，和在 DMF 和 / 或 THF 的 CDI 反应，生成不对称二酰胺化合物。

#### 30 D. 2-(4-羧基-苯基)-5-(环己基-酰胺)-苯并咪唑的制备



将 5.2g 的 2-(4-甲酯基-苯基)-5-(N-环己基-酰胺)-苯并咪唑在 THF(50mL)和水(40mL)混合物加入到 LiOH(1.73g)中。在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后与活性炭混合, 在轻微加热下搅拌, 然后过滤。在冰中冷却滤液, 然后以浓 HCl 酸化到 PH 值 1.0。过滤该酸、以水和乙醚洗并干燥。产量 4.7g; HPLC 95%; 熔点 311°C-314°C。应用 CDI 或氯甲酸异丁基酯作为偶合剂将其与多种胺偶合, 得到不对称二酰胺化合物。一个例子如下所述: 将该酸(0.5g)在 THF(50mL)和 N-甲基吗啉(0.64g)的混合物冷却到-10°C-20°C, 然后逐滴用氯甲酸异丁基酯(0.3g)处理。搅拌反应混合物 10 分钟, 然后将 1-金刚烷胺加到混合物中, 将反应混合物搅拌 15 小时。将反应混合物倒入水和冰中, 然后过滤、以水, 乙醚洗涤, 然后从 THF / MeOH 中重结晶得到所需产物。产量 320mg; 熔点>355°C。

#### 实施例 4

##### IgE 反应的抑制

应用如上所述的体内与体外检测, 测定本发明的小分子的抑制活性。上述所有化合物对抑制 IgE 反应有活性。在体外的分析中, 类别 I-III 的化合物产生 50%抑制的浓度范围在 1pM 到 100μM 之间。在体内检测中, 以分剂量施用(例如, 二到四次每天), 至少连续二到七天给药, 化合物在浓度少于约 0.01mg/公斤/天至约 100mg/公斤/天是有效的。因此公开了本发明的小分子抑制剂可用于降低抗原诱导的 IgE 浓度增加, 因此对依赖 IgE 的过程, 如一般过敏和过敏性哮喘特别地有效。

#### 实施例 5

##### 关于细胞增殖的功效

进行多种实验以确定苯并咪唑化合物对细胞增殖的效果。这些实验最终测量掺入到增殖细胞 DNA 中的 <sup>3</sup>H-胸苷量。特定程序随细胞和刺激原而改变。以 3 百万 / ml 培养衍生于小鼠脾脏的细胞; 在 0.1 到 1 百万 / ml 接种细胞系。通过 T 细胞去除, 分离脾脏 B 细胞并以佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯(PMA)(10ng / ml)加伊屋诺霉素(100nM)、或 1L-4(10ng / ml)加抗-CD40 抗体(100ng / ml)刺激。T 细胞是在培养之前去除, 是通过先

与抗-Thy1 腹水(10%)、抗-CD4 Ab(0.5 $\mu$ g / ml)和抗-CD8 Ab (0.5 $\mu$ g / ml)的混和液温育脾细胞, 随后豚鼠补充物(吸附)。细胞系是未刺激的, 或用人表皮生长因子(EGF)(100ng / ml)刺激。全部细胞是在 96 孔培养板中培养 2-3 天, 并与  $^3$ H-胸苷脉冲 6 到 14 小时。

- 5       在脾细胞中, 化合物 I.82 以在体外对 IL-4 / 抗-CD40 Ab 反应的 IgE 抑制的大致相同的强度抑制对 PMA / 伊屋诺霉素和 IL-4 / 抗-CD40 Ab 反应的 B 细胞增殖(图 1)。在 ConA-刺激的 T 细胞增殖和 LPS-刺激的 B 细胞增殖中, 化合物 I.82 获得类似的抑制强度(经 MDS Pharma 公司测试), 表明这些药物的活性缺乏特异性。另一方面, 一组应用化合物 I.82
- 10       进行的免疫学试验, 表明除了抑制 ConA-刺激的细胞因子释放外, 少有其他的效果。

- 在肿瘤细胞中, 通过测量肿瘤细胞在有这些药物下的生长, 其在脾脏淋巴细胞的结果导致进一步的细胞增殖分析。最初的分析是以小鼠 M12.4.1 淋巴瘤细胞进行, 其是未刺激的, 或用 IL-4 / 抗 CD40 Ab 刺激。
- 15       化合物 I.82 抑制 M12.4.1 细胞的增殖, 但是在刺激的脾细胞中观察到较低的强度。但是, 当细胞和 IL-4 / 抗-CD40 Ab 一起培养时, 化合物 I.82 的强度增加。已知该刺激诱导在 M12.4.1 细胞中 NF- $\kappa$ B 的活性。

- 一类似方法用以建立抗-增殖活性的选择性, 它是通过测试大部分人源的来自多种组织的一系列肿瘤系。从每个组织选择至少两种细胞系以
- 20       产生增殖资料。只有一些细胞系可被每个化合物以 100nM 或以下的浓度抑制, 细胞抑制多半需要较高的浓度。由于某些测试细胞系的已知特性和先前的 Western blot 结果, 有证据证明 NF- $\kappa$ B 抑制和药物活性的关系。乳腺癌细胞因为有两个主要的类型: 雌激素受体(ER)-阳性和 ER-阴性, 从而提供了测试该现象的良好的模型。后者的细胞倾向于较少分化, 具
- 25       有 EGF 受体表达的更高密度, 并且对治疗更耐受。ER-阴性/EGFR 阳性细胞的增殖倾向于受 NF- $\kappa$ B 推动, 因此选择这些细胞用以试验药物在体外的增殖反应。所有对 EGF 有反应性的细胞系在体外被化合物 I.82 强而有力地抑制。相反地, 5 个 ER-阳性细胞系中只有 2 个被药品抑制。

- 化合物 I.82 对体外暴露于多种的免疫刺激物的 T 和 B 淋巴细胞产生
- 30       抗-增殖活性。这些作用是强有效的, 并与其 IgE-抑制活性平行。虽然其

作用的机理未知，但已知是与 IL-4 / 抗-CD40 Ab-诱导 IgE 生产的机理相关。该反应的主要因素是转录活化剂 NF- $\kappa$ B。该因素和许多肿瘤细胞增殖有关，故药品被用来试验体外多种肿瘤细胞系的增殖活性。实验显示许多肿瘤细胞系对化合物 I.82 的作用敏感，且许多敏感细胞系的增殖是  
5 经由 NF- $\kappa$ B 因子推动。然而，已知其它的细胞系是经除 NF- $\kappa$ B 以外的因素推动(例如，ER-阳性的 HCC1500 和 ZR-75-1)。因此，化合物 I.82 似乎对某些肿瘤细胞有选择性的影响。按照本发明的其它化合物也显示类似特性，特别是那些结构上类似于化合物 I.82 的化合物。

## 10 治疗方案

可以有效治疗特定的过敏或用作抗-增殖剂的苯并咪唑化合物的有效量根据于疾病的性质而定，可以由标准临床技术而测定。在给定情况下的精确的剂量依赖于化合物的选择和疾病的严重性，应依照医生的判断和患者的情况来决定。

15 作为抗-过敏治疗，医生可以根据病人 IgE 水平以及肺标准指数与血流动力学变化之间的剂量反应关系确定和调节合适的剂量。而且本领域技术人员可以理解通过本文公开的体内和体外筛选方法，可以不用试验而确定剂量范围(参见如 Hasegawa 等, J. Med. Chem. 40: 395-407(1997)和 Ohmori 等, Int. J. Immunopharmacol. 15: 573-579(1993); 使用类似的体内  
20 和体外检测，用以测定蔡衍生物对 IgE 抑制的剂量反应关系；在此附为参考)。

一开始为确定抗-过敏或抗-哮喘的效果，化合物适合的剂量范围通常是约 0.001mg-约 300mg 每公斤体重每日分剂量施用，更优选地，在 0.01mg-100mg 每公斤体重每日分剂量施用。该化合物最好是系统性给  
25 药，以适于该给药途径的药物制剂给药，如口服、吸入、静脉内、皮下的，或经由能提供活性化合物系统剂量的任一其他的路径给药。药物制剂的组合物是本领域公知的。该治疗方案优选地包括周期性的给药。此外，长期治疗可以显示过敏反应似乎是由于连续曝露于过敏原而引发。当进行二到七日连续给药时，一天一次或一天两次给药能有效地抑制动  
30 物的对单独抗原激发反应的 IgE。因此，在一个优选的实施方案中，该

化合物是以有规律周期性的间隔来施用至少连续二天。但是，治疗方案，包括施用剂量的频率和治疗的期间，可以由有经验的医生确定，根据过敏原的性质、剂量、频率、暴露于过敏原的时间长短和标准临床指数，根据需要做出改变，以提供最佳的 IgE 下-调节。

- 5        在本发明的一个实施方案中，为了对患者的 IgE 反应产生最适的下-调节，IgE-抑制化合物可以与一种或多种公开的其他小分子抑制剂组合给药。更进一步，可预见的是本发明的一种或多种化合物可以与其他已知的药物或以后发现治疗过敏或哮喘的起因及急性症状治疗的药物组合。该组合治疗包括在本发明的范围内，包括将一种或多种的小分子 IgE-  
10 抑制剂与一种或多种已知有效减少所述疾病至少一种症状的化合物混合。或者，本文公开的小分子 IgE-抑制剂可以与其它药物分别给药，但在疾病的相同阶段，其中 IgE-抑制剂和该缓和化合物均依据其各自独立有效的治疗方案给药。

- 15        用作抗-增殖治疗，本领域技术人员可以确定本文公开的苯并咪唑化合物的适当剂量。根据用于其他的抗-增殖剂和化疗剂的标准治疗技术，药理学家和肿瘤学者可以不经实验而容易地确定每个单独的患者所需的合适的剂量。

- 20        抗增殖苯并咪唑化合物适合的剂量范围通常是约 0.001mg-约 300mg 每公斤体重每日分剂量施用，更优选地，在 0.01mg-100mg 每公斤体重每日分剂量施用。最优选地，为了产生抗癌效果，剂量范围在 1mg-100mg 每公斤体重每日。该化合物最好是系统性给药，以适于该给药途径的药物制剂给药，如口服、吸入、静脉内、皮下的，或经由能提供活性化合物系统剂量的任一其他的路径给药。

- 25        理想上，本发明的一种或多种苯并咪唑化合物应是给药以获得活性物质的最高血浆浓度，如本领域技术人员所决定。为了获得适当的血浆水平，该药剂制剂可以以适当溶液如盐水溶液经由静脉内注射，或以活性物质的药丸(bolus)施用。

- 30        按照本发明几个实施方案中使用的治疗方案优选包括周期给药。并且，可以与其他化疗剂配合长期治疗。某些病人可能需要一到三年期的每周、每日一次或每日两次给药。因此，在一个实施方案中，该化合

物以有规律的周期间隔施用至少六个月。但是，治疗方案，包括施用剂量的频率和治疗的期间，可以由有经验的医生确定，根据疾病的性质、异常细胞生长的程度、癌的类型、感染组织和标准临床指数，根据需要做出改变，以提供最佳的抗增殖效果。

5       本领域技术人员可理解制剂中抗-增殖化合物的理想浓度基于几个药动学参数，如该药物吸收、灭活、代谢和清除率。本领域技术人员也可理解其浓度将根据症状严重性而变化。其他可能影响治疗剂量的因素包括肿瘤位置，病人年龄和性别，其他的疾病与之前的用药等等。本领域技术人员可理解依照病人个体的需要和依照治疗医生的专业判断，可以在一段时间评价或调节特定的患者和特定的治疗方案。

10       在一个优选的实施方案中，本发明化合物是口服给药。优选地，口服制剂包括惰性稀释剂或可食用的载体。口服制剂可以包囊于明胶胶囊中或制成片剂。口服给药还可经由颗粒、粒状或粉状物、糖浆、混悬液或溶液进行。本领域技术人员可以理解许多可接受的口服组合物可以用于按照本发明的几个实施方案。例如，该活性化合物可与标准赋型剂、辅剂、滑润剂、甜味剂、肠包衣剂、缓冲剂与稳定剂等组合。

      本发明的一个实施方案中，该活性化合物可被修饰成包括一个靶部分，使活性化合物靶向或浓缩至活性部位。靶部分包括，但不限于，抗体、抗体片断或衍生物、细胞因子和在要治疗的细胞上表达的受体配体。

20       在几个实施方案中，本发明的化合物于其他的活性物质组合给药，这些活性药物或是补充或改善该苯并咪唑化合物的作用，或导致其他独立的改善效果。这些另外的活性药物包括，但不限于，抗真菌物、抗病毒药、抗生素，抗炎药和抗癌药。还可以使用保护剂，其包括保护活性的苯并咪唑化合物不被快速代谢、降解或消除的载体或试剂。控释制剂也可以用于按照本发明的几个实施方案中。

25       在本发明的一个实施方案中，一种或多种抗增殖化合物可以与一种或多种抗癌药结合使用，以产生最佳的抗癌效果。抗癌药包括，但是不限于：烷化剂(洛莫司汀，卡莫司汀，链佐星，氮芥，美法仑，尿嘧啶氮芥(uracil nitrogen mustard)，苯丁酸氮芥 环磷酰胺，异环磷酰胺，顺铂，卡铂 丝裂霉素 塞替派 dacarbazine 甲基苄肼，六甲三聚氰胺，三亚乙

基密胺，白消安，溴丙哌嗪和邻氯苯对氯苯二氯乙烷)；抗代谢产物(甲氨蝶呤，曲美沙特 喷司他丁，阿糖胞苷，ara-CMP，磷酸氟达拉滨，羟基脲，氟脲嘧啶，氟尿苷，氯去氧腺嘌呤核苷(chlorodeoxyadenosine)，gemcitabine，硫鸟嘌呤，和 6-巯基嘌呤)；DNA 剪切剂(博莱霉素 5 bleomycin)；拓扑异构酶 I 毒素(托泊替康 伊立替康和喜树碱)；拓扑异构酶 II 毒素(柔红霉素，阿霉素，伊达比星，米托蒽醌，替尼泊苷和依托泊苷)；DNA 结合剂(放线菌素和光辉霉素)；和纺锤体毒素(长春碱，长春新碱，诺维本(navelbine)，紫杉醇和多西他赛(docetaxel))。

更进一步，可预见一种或多种本发明的化合物可与其他的治疗方法 10 合并施用，如放疗、免疫治疗、基因疗法和/或外科手术，以治疗包括癌的异常增殖性疾病。该组合治疗包括在本发明的范围内，包括将一种或多种苯并咪唑化合物与一种或多种已知有效减少所述疾病至少一种症状的其它成分混合。或者，本文公开的苯并咪唑化合物可以与其它药物分别给药，但在疾病的相同阶段，其中苯并咪唑化合物和该缓和化合物均 15 依据其各自独立有效的治疗方案给药。

尽管详细地描述了本发明的多个优选的实施方案及其变化形式，但是其它的改变和应用方法对本领域技术人员是显而易见的。应该理解，在不偏离本发明的精神和权利要求的范围下，可以作出多种等同的应用、改变和替换。

# 说明书附图

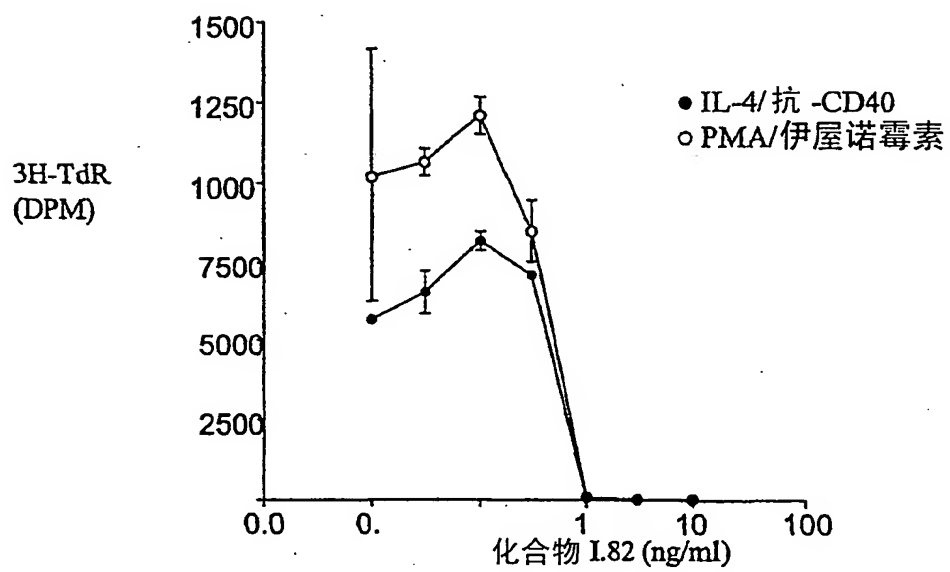


图 1

## PCT申请进入国家阶段41条修改说明

根据PCT条约41条申请人修改了权利要求书1-22、35项，增加了权利要求书36-50项，其他不变。提交修改后的权利要求书替换页14页。

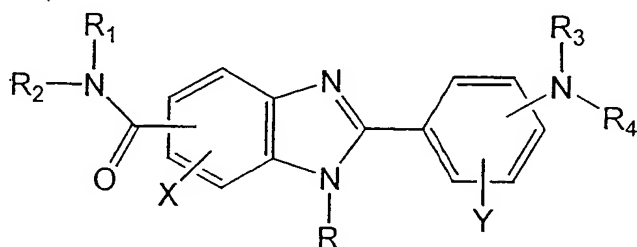
中科专利商标代理有限责任公司

2003年9月12日

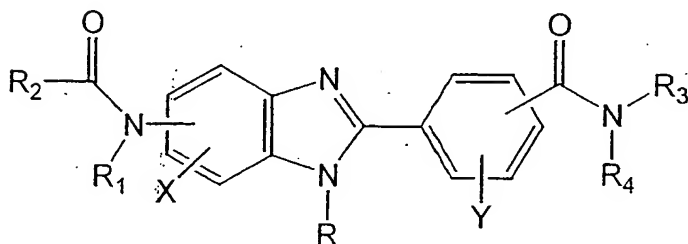


# 权利要求书

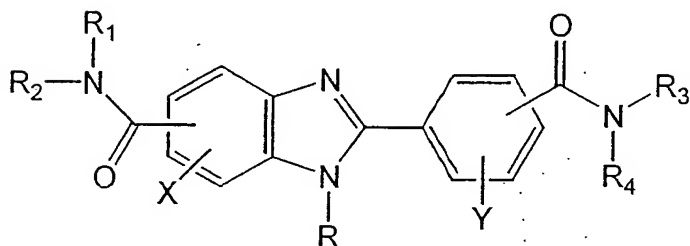
1. 一种用于治疗或预防哺乳动物与增加的 IgE 水平相关的过敏反应  
5 或抑制哺乳动物的细胞增殖的药物组合物，包括下列的一种或多种化合物：



类别 I;



类别 II; 以及



类别 III

其中 R 选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基;

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, 羰基, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH,

COOR' COR', CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R', NHCOR'和 CONR'R';

其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和 COR';

其中 R' 选自 H, 烷基, 取代的烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> 环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫, 其中 R' 不为卤代烷基;

其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH, OCOR', OCH<sub>3</sub>, COOH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''; 和

10 其中 R'' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基。

2. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述多环脂肪族基团选自金刚烷基, 双环庚基, 樟脑基, 双环[2,2,2]辛烷基和降冰片基。

3. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中所述杂芳基和取代的杂芳基  
15 选自吡啶, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 嘧啶, 吡嗪, 呋喃, 噻吩, 异噻唑, 吡咯, 哒嗪, 1,2,3-三嗪, 1,2,4-三嗪, 1,3,5-三嗪, 吡唑, 咪唑, 吡啶, 喹啉, 异喹啉, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 对噻嗪, 吡喃, 色烯, 吡咯烷, 吡唑烷, 咪唑烷, 吗啉, 硫代吗啉, 以及相应的杂环。

4. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其进一步包括至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述过敏反应或细胞增殖有关的至少一种症状有活性。

5. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物过敏反应的药物中的用途, 其中所述过敏反应因 IgE 水平增加而引起。

6. 按照权利要求 5 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述过敏反应有关的至少一种症状有活性。

7. 按照权利要求 6 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自短效β<sub>2</sub>-肾上腺素能激动剂, 长效β<sub>2</sub>-肾上腺素能激动剂, 抗组胺药, 磷酸二酯酶抑制剂, 抗胆碱能药, 皮质类固醇药, 炎症介质释放抑制剂, 或白细胞三烯受体拮抗剂。

8. 按照权利要求 6 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分与所述化合物在药用稀释剂中组合, 一起施用于哺乳动物。

9. 按照权利要求 8 所述的用途, 其中所述化合物以约 0.01 毫克至 100 毫克/公斤体重/日的剂量施用。

10. 按照权利要求 9 所述的用途, 其中所述剂量为以有规律的周期间隔分剂量给药。

5 11. 按照权利要求 10 所述的用途, 其中所述有规律的周期间隔发生在每日。

12. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物哮喘的药物中的用途, 其中所述过敏反应因 IgE 水平增加而引起。

10 13. 按照权利要求 12 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述哮喘有关的至少一种症状有活性。

14. 按照权利要求 13 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自短效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 长效 $\beta_2$ -肾上腺素能激动剂, 抗组胺药, 磷酸二酯酶抑制剂, 抗胆碱能药, 皮质类固醇药, 炎症介质释放抑制剂, 或白细胞三烯受体拮抗剂。

15 15. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于抑制哺乳动物细胞增殖的药物中的用途。

16. 按照权利要求 15 所述的用途, 进一步包括给药至少一种其它的成分, 所述成分对减少与所述细胞增殖有关的至少一种症状有活性。

20 17. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自抗真菌药, 抗病毒药, 抗生素, 抗炎药, 和抗癌药。

18. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分选自烷化剂, 抗代谢产物, DNA 剪切剂, 拓扑异构酶 I 毒素, 拓扑异构酶 II 毒素, DNA 结合剂, 和纺锤体毒素。

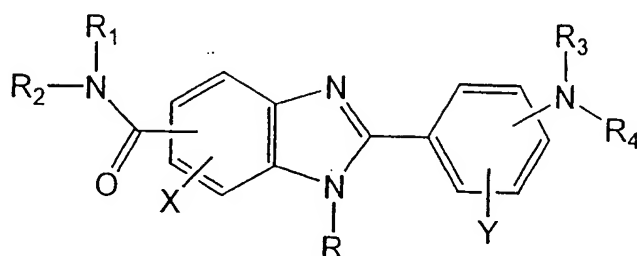
25 19. 按照权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种其它的成分与所述化合物在药用稀释剂中组合, 一起施用于哺乳动物。

20. 按照权利要求 19 所述的用途, 其中所述化合物以约 0.01 毫克至 100 毫克/公斤体重/日的剂量施用。

21. 按照权利要求 20 所述的用途, 其中所述剂量是以有规律的周期间隔分剂量给药。

30 22. 按照权利要求 21 所述的用途, 其中所述有规律的周期间隔发生

## 32. 一种制备具有下式的化合物或其盐的方法:



种类 I

其中 R 选自 H,  $C_1-C_5$  烷基, 苯甲基, p-氟苯甲基, 二烷基氨基烷基, 其中所述  $C_1-C_5$  烷基选自直链、支链或环烷基;

10 其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

15 其中所述取代的苯基、取代的萘基和取代的杂芳基含有 1-3 个取代基, 其中所述取代基选自 H, 卤素, 多卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, 羰基, OH,  $OCH_3$ ,  $COOH$ ,  $COOR'$ ,  $COR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  和  $CONR'R'$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  独立地选自 H, 烷基, 芳基, 杂芳基和  $COR'$ ;

20 其中  $R'$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $C_3-C_9$  环烷基, 取代的  $C_3-C_9$  环烷基, 多环脂肪族基团, 苯基, 取代的苯基, 萘基, 取代的萘基, 杂芳基和取代的杂芳基, 其中所述杂芳基和所述取代的杂芳基含有 1-3 个杂原子, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧和硫;

25 其中 X 和 Y 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 二烷基氨基烷基, 羟烷基, OH,  $OCOR'$ ,  $OCH_3$ ,  $COOH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $COOR''$ , CHO 和  $COR''$ ; 和

其中  $R''$  为  $C_1-C_8$  烷基, 其中所述  $C_1-C_8$  烷基选自直链、支链或环烷基,

其中所述方法包括:

将 3,4-二氨基苯甲酸与 4-硝基苯甲醛反应, 产生第一中间体或其盐;

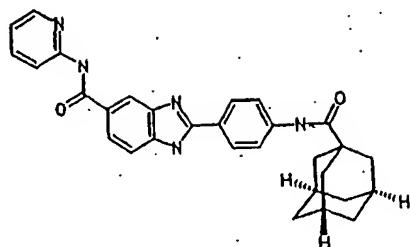
30 胺化所述第一中间体或其盐, 产生第二中间体或其盐;

OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOR'', CHO 和 COR''; 和

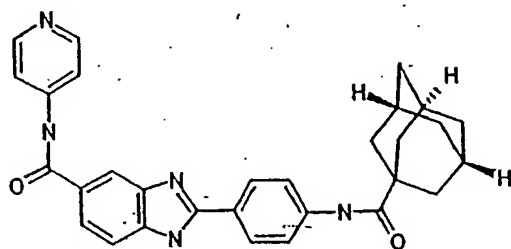
其中 R'' 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基选自直链、支链或环烷基,

其中所述方法包括:

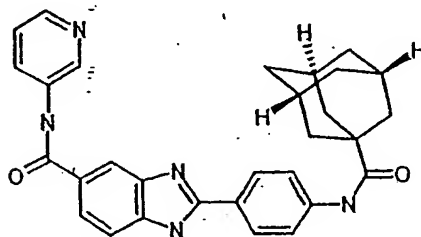
- 5 将 3,4-二氨基苯甲酸与 4-硝基苯甲醛反应, 产生第一中间体或其盐;  
用选自无机酰基卤、有机酰基氯或混合的酐的物质处理所述第一中  
间体或其盐, 产生第二中间体或其盐;  
胺化所述第二中间体或其盐, 产生第三中间体或其盐;  
用碱的水溶液处理所述第三中间体或其盐, 产生第四中间体或其盐;
  - 10 胺化所述第四中间体或其盐, 得到所述化合物或其盐。
35. 按照权利要求 1 的药物组合物, 其选自



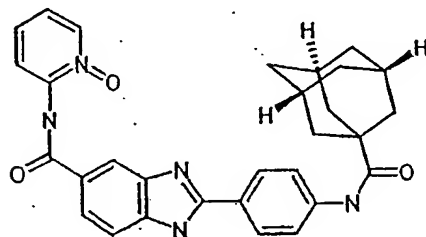
L182



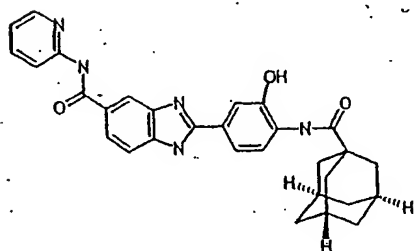
L147



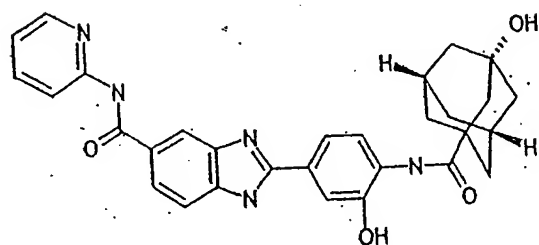
L150



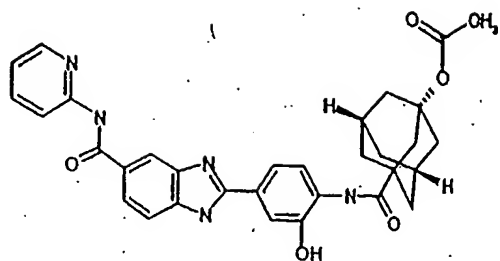
L158



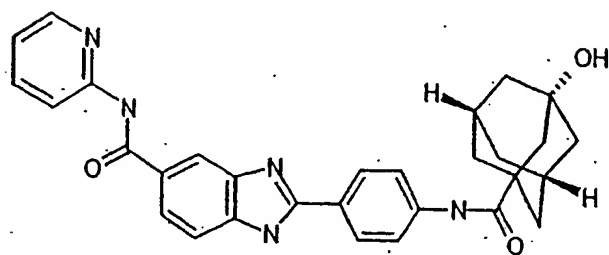
L169



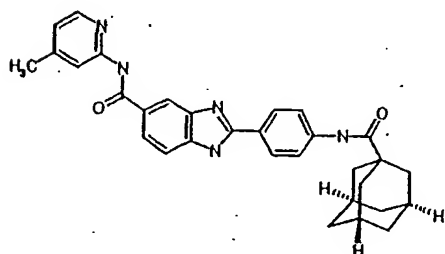
L170



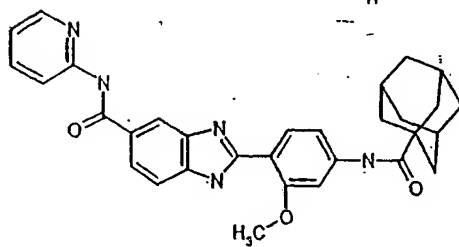
L171



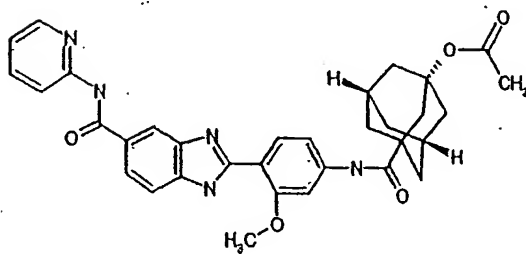
L172



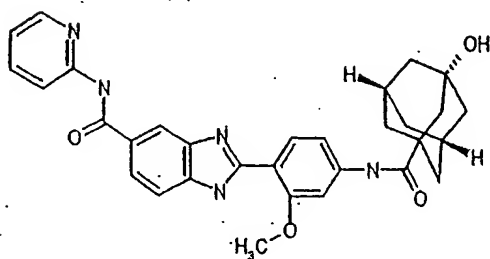
L173



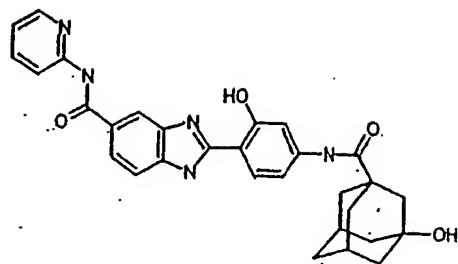
L175



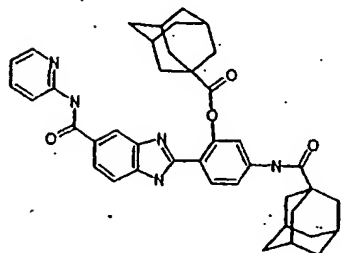
L176



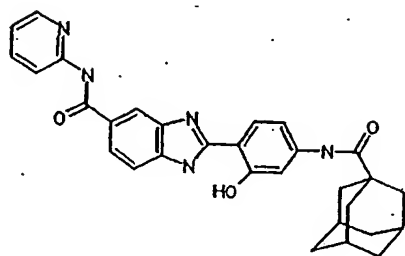
L177



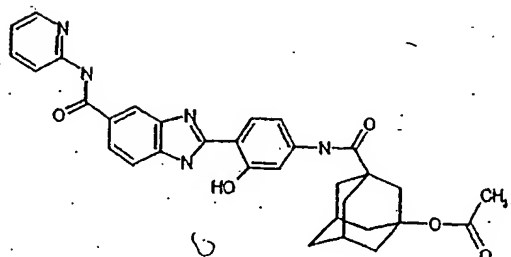
I.178



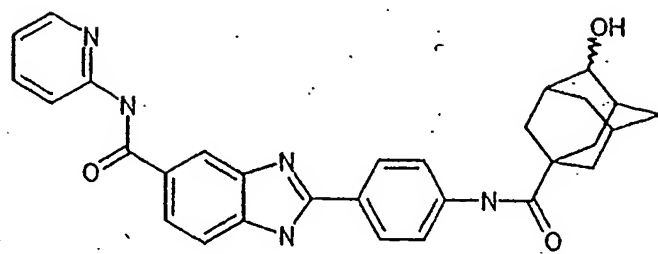
I.179



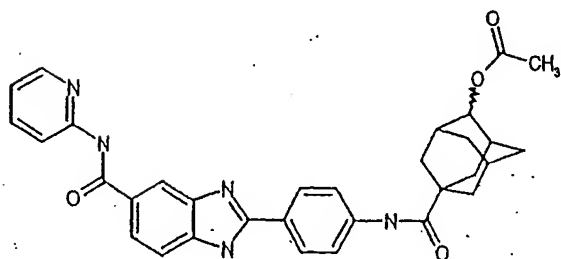
I.181



I.182

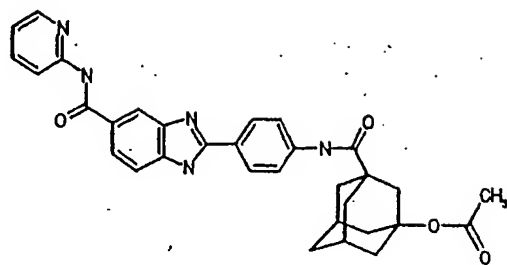


I.184

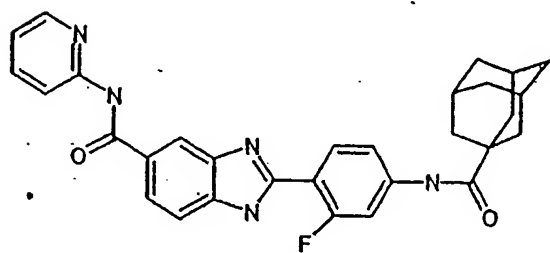


I.185

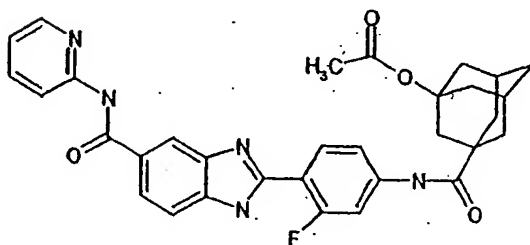




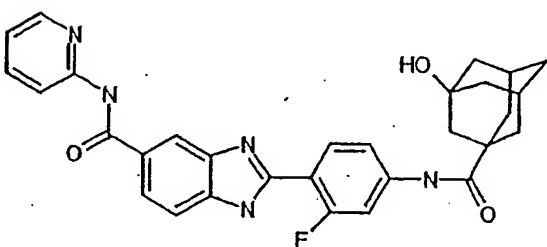
I.186



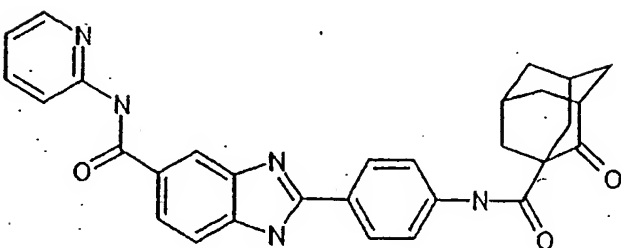
I.188



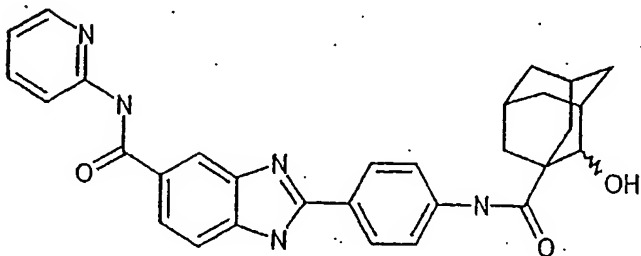
I.189



I.190

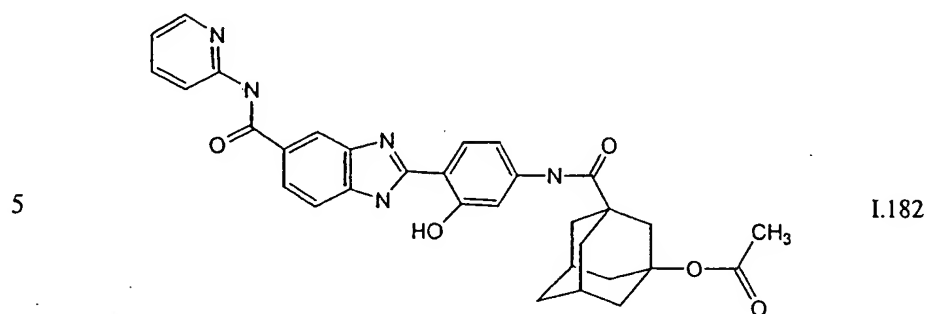


I.191

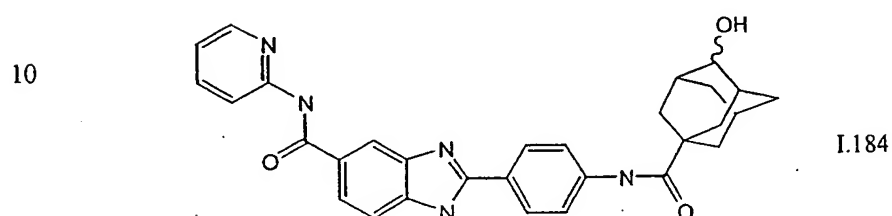


I.192

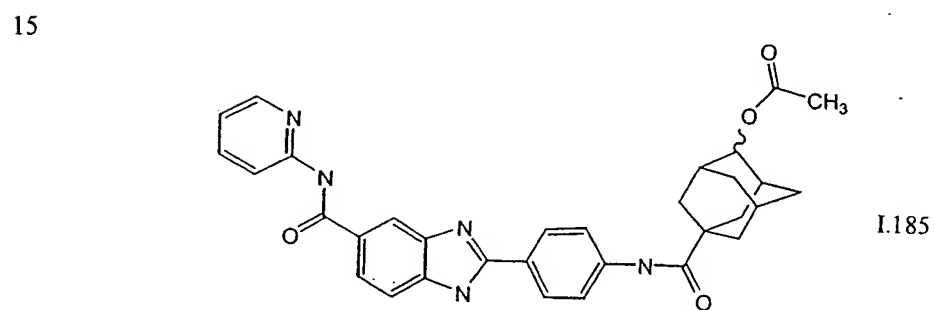
36. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



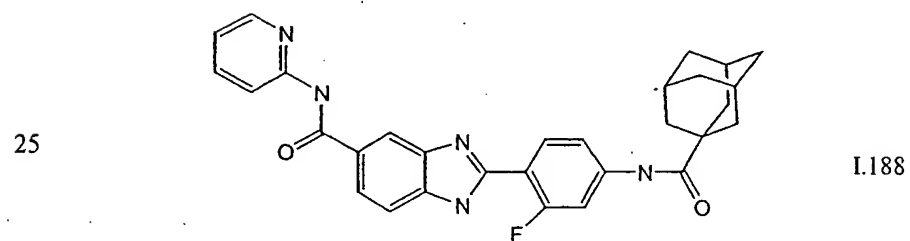
37. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



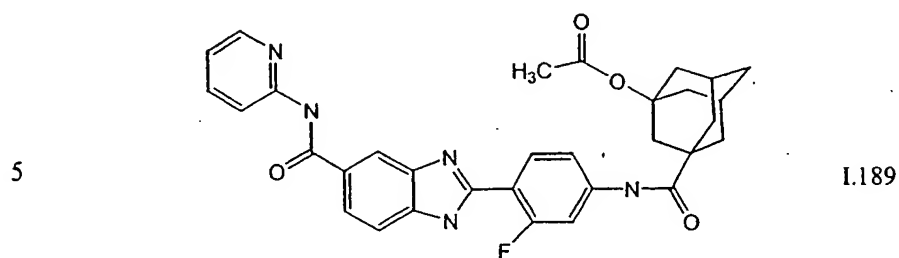
38. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



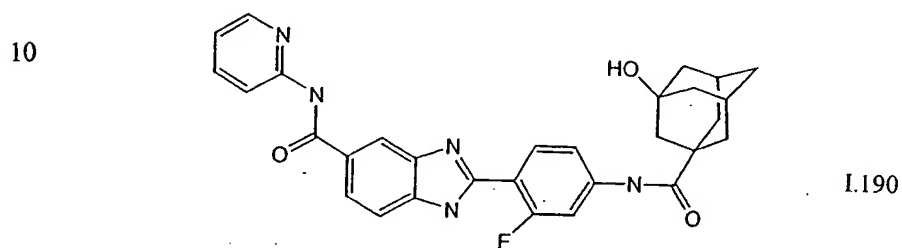
39. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



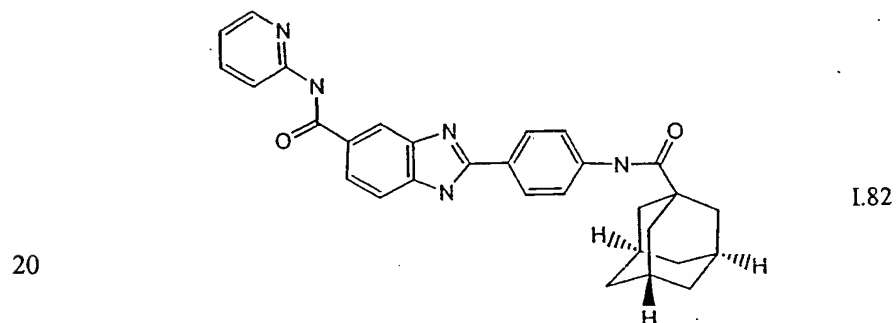
40. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



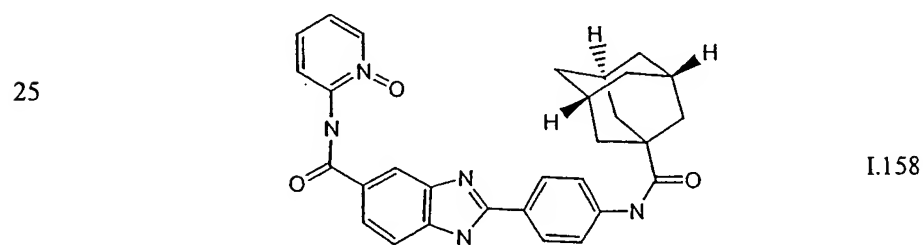
41. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



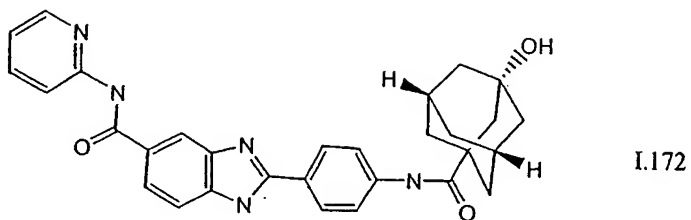
42. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



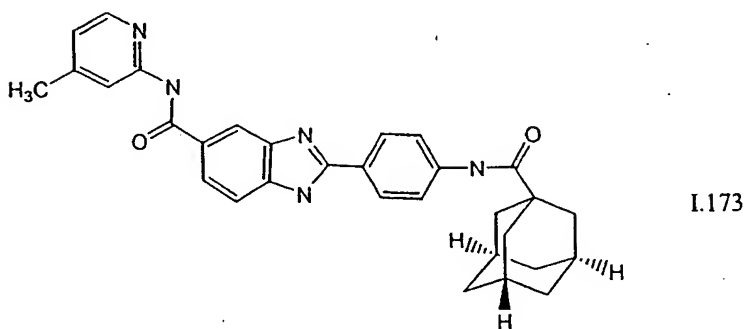
43. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



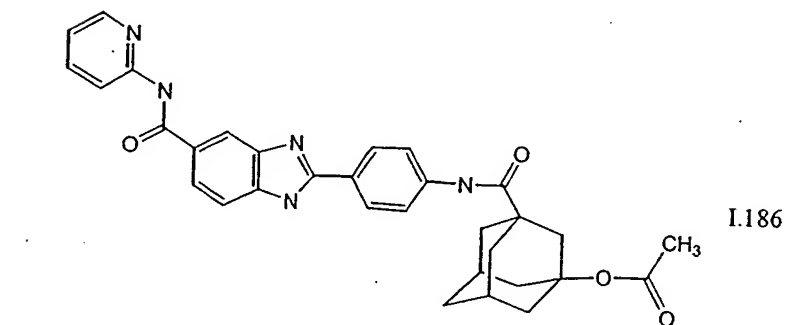
44. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



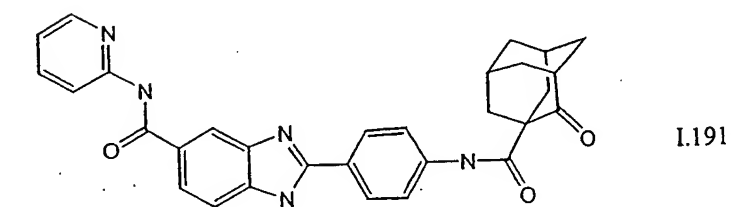
45. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



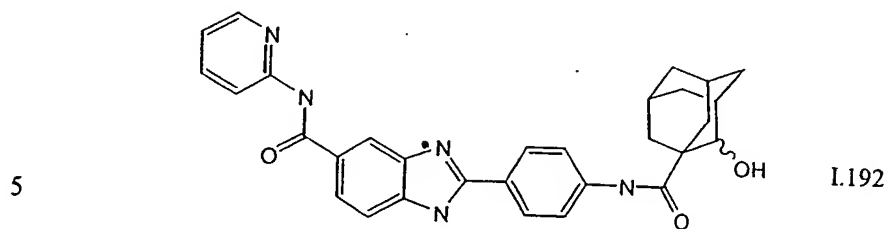
46. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



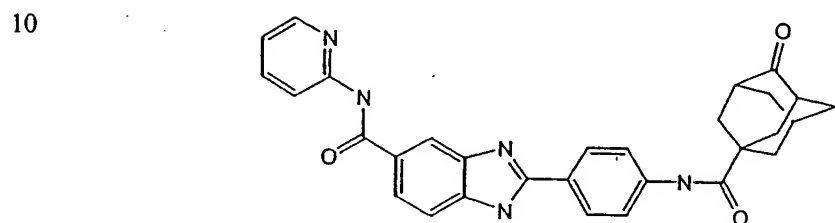
47. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:



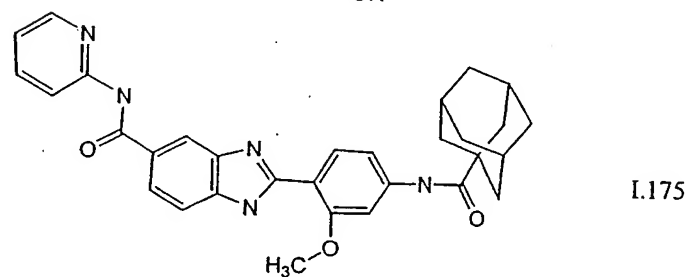
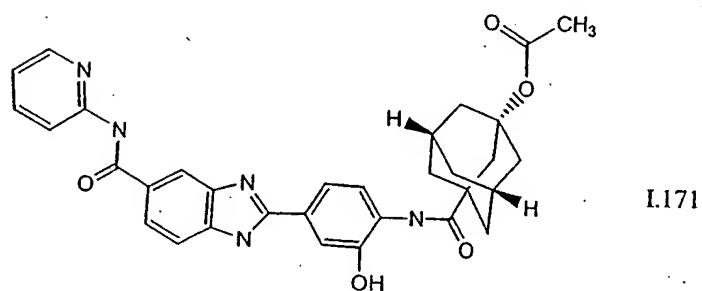
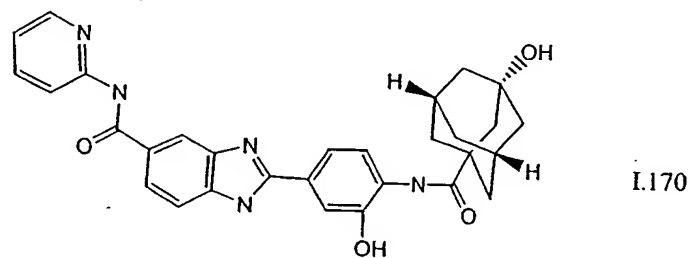
48. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:

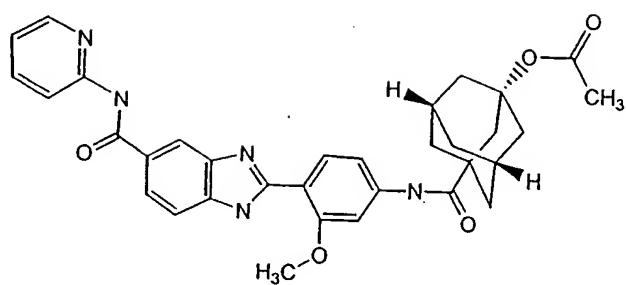


49. 一种药物组合物, 其含有下式表示的化合物:

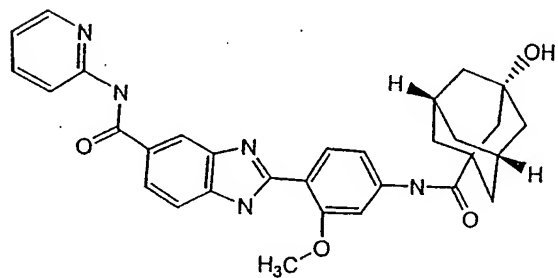


50. 一种药物组合物, 其含有选自下组的化合物:

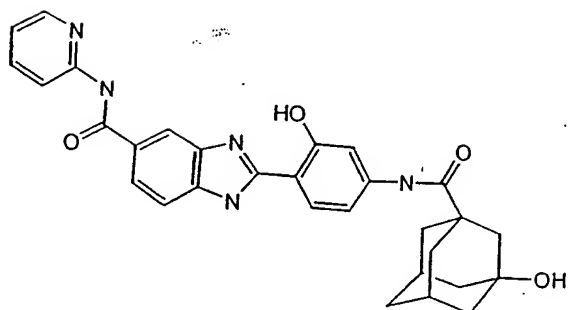




I.176

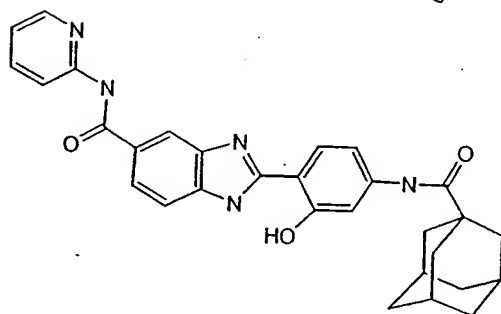


I.177



I.178

, and



I.181